FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 79

La Pathologie due au chrome et à ses dérivés

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 12 Juillet 1955

PAR

Roger OCCELLI

Né le 10 Août 1928 à Salon-de-Provence (B.-du-R.)

Moniteur d'Histologie

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

	MM. FIOLLE, *Président.*	*Président*
Examinateurs de la Thèse	MOSINGER POINSO PICARD	*Assesseurs*

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1 9 5 5

La Pathologie

due au chrome et à ses dérivés

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No

La Pathologie due au chrome et à ses dérivés

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 12 Juillet 1955

PAR

Roger OCCELLI

Né le 10 Août 1928 à Salon-de-Provence (B.-du-R.)

Moniteur d'Histologie

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

	MM. FIOLLE, *Président.*	***Président***
Examinateurs de la Thèse	MOSINGER POINSO PICARD	***Assesseurs***

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1 9 5 5

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MM. AUBARET, AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, MONGES, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, ROGER.

Chargé de cours honoraire : M. TIAN

Secrétaire principal : J. COMTE — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	MOIROUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	De VERNEJOUL
Clinique dermato-syphiligraphique	CHARPY
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	POURSINES
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER J.
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine préventive	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	CARCASSONNE
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ROUX

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BOURRET
DONNET
GREBUS

MM. J. MERCIER
MOURGUE
LISSITZKY

Agrégés en exercice

MM. APPAIX
BERNARD
CREMIEUX
GRANJON
HENRY
LAMY
LAVAL
LENA

MM. MARONNEAUD
MONGES Henri
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT
VAGUE

Agrégés libres

MM. BERTHIER
DOR

MM. FIGARELLA
IMBERT

Chargés des fonctions de Maîtres de Conférence

Anatomie pathologique ..... M. PAYAN
Histologie ..... M. STAHL
Botanique et Cryptogamie ..... M. BERNARD

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique Urologique ..... M. CHAUVIN

A MES PARENTS

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE

A MES AMIS

INTRODUCTION

Nous présentons un sujet très intéressant et nous tenons à remercier le Professeur Mosinger d'avoir bien voulu nous confier ce sujet traitant d'une importante question, objet de ses travaux personnels. Cette intoxication chromique est brûlante d'actualité. N'était-elle pas dans l'urne au récent concours d'agrégation ?

Le travail entrepris est triple :

1° D'abord, essayer de voir si par l'expérimentation nous reproduisons les troubles observés par la clinique humaine, puis envisager comment les éviter et les traiter, enfin constater si la législation est en rapport avec le risque professionnel ;

2° Ensuite, observer les relations qui existent entre les intoxications et la genèse du cancer, problème qui occupe notre maître depuis de nombreuses années ;

3° Enfin, observer tout ce qui se présente au cours de l'expérimentation qui pourrait enrichir la Biologie. (C'est en cherchant les Indes que Christophe Colomb découvrit l'Amérique).

Notre maître nous a conseillé, dirigé pas à pas, avec patience, au cours des étapes délicates de ces longues recherches. La précision méticuleuse de son esprit, la finesse d'une pensée scientifique toujours éprise de vérité nous ont encouragé dans ce dur labeur.

Nous remercions aussi notre ami, le docteur Fiorentini, dont les qualités sont connues de tous dans notre Faculté.

HISTORIQUE

En 1797, Vauquelin découvre le chrome qui, avec ses composés, va devenir par la suite un des toxiques les plus importants de la Pathologie professionnelle.

Dès 1826, Duncan, à Glasgow, signale les ulcères de la cloison nasale.

En 1827, l'Ecossais Cumings décrit le premier les ulcérations des mains et des avant-bras chez les ouvriers travaillant avec des solutions de bichromate.

En 1833, à Baltimore, Ducatel signale les ulcérations de la peau chez les travailleurs occupés à la transformation des chromates.

Les premières études françaises cliniques remontent à Becourt et Chevalier qui, *en 1863,* décrivent les perforations nasales chez les ouvriers de Graville.

En 1869, Delpech et Hillaret font les mêmes constatations.

De 1897 à 1901, Wurtzdorf, Wadtke et Hermanni initient les travaux de l'école allemande.

En 1834, Gmelin fait déjà les premières recherches expérimentales sur la capacité toxique des chromates.

En 1914, Lehmann présente le premier travail d'ensemble sur la question.

En 1911 et 1912, Pfeil décrit pour la première fois des cas de cancer pulmonaire chez des ouvriers d'une fabrique de chromates.

Dans les années qui suivent, avec le développement de la métallurgie du chrome, de nombreux auteurs dans de nombreux pays signalent les accidents dus au chrome.

Mais très tôt, les auteurs s'avisent à établir des statistiques.

En 1902, Legge, en Ecosse, publie que 25 % des travailleurs ont une atteinte pathologique.

En 1930, en Angleterre, l'Inspecteur des usines trouve 40 % de lésions cutanées.

En 1939, en Allemagne, 20 % des ouvriers sont atteints.

Aux Indes, Naidu et Rao signalent un pourcentage qui varie entre 30 % et 58 % de lésions de la peau (apparition de conjonctivite et kératite).

De 1928 à 1937, aux U.S.A., les taux passent de 20 % à 10 %.

Wilensky, en Russie, donne 40 % de pharyngites ; Mancuso 40 % de rhinites (les membranes du nez sont épaissies et apparition de polypes).

En 1938, au VIII[e] Congrès International de Médecine du Travail, Gross et Alwens décrivent en détail le cancer professionnel.

A la même époque, Ophuls décrit les néphrites dues au chrome.

Briegger et Thompson signalent des formes neurologiques (mais demeurent les seuls).

En 1943 et 1944 paraissent les travaux de Gross, Koelsh, Letterer, Klett.

En 1947, Goldblatt et Kagstaff publient des travaux intéressants ; mais seule la littérature allemande pose l'accent sur les rapports de l'intoxication chromique et du cancer du poumon.

En 1951, Bidstrup et Koelsh, en Suisse, donnent à leur tour l'alarme.

Machle et Gregorius sont les premiers, aux U.S.A., à étudier ce problème du cancer bronchique dû au chrome.

Depuis 1951, Mosinger et son école reprennent l'étude expérimentale de l'intoxication chromique et signalent les lésions ostéoarticulaires, jamais encore décrites.

Ils se penchent aussi sur le diabète chromique qui, avec les récentes découvertes de Van Campenhout, vont peut-être amener une révision des conceptions du diabète.

⁂

D'une façon générale, la littérature démontre que les accidents deviennent de moins en moins fréquents dans le temps et dans l'espace. Les accidents sont d'autant plus rares que le pays est plus développé économiquement. Dans un même pays, plus l'usine est moderne, moins on constate d'accidents. Nous voyons déjà le rôle utile de la phophylaxie.

ÉTIOLOGIE

Les circonstances d'apparition des intoxications par le chrome et ses sels sont très variables. On peut cependant distinguer des causes accidentelles, des causes thérapeutiques, des causes professionnelles.

1° CAUSES ACCIDENTELLES

a) Accidents proprement dits :

La littérature rapporte le cas d'un ouvrier qui mourut après avoir mangé son repas. En effet, le sac qui avait servi au transport avait contenu du bichromate et les tartines se trouvèrent saupoudrées du sel toxique.

On rapporte aussi le cas d'un empoisonnement après l'application d'une pommade où le pharmacien, par erreur, avait mis du bichromate de potassium à la place du soufre (pour le traitement de la gale).

Lewin et Ponchet publièrent la mort d'une jeune femme qui avait tenté un avortement criminel avec une solution de bichromate.

b) Suicides :

En 1844, le docteur Wilson publie dans la gazette médicale de Londres un empoisonnement-suicide.

Le docteur Baer, à son tour, collige l'observation d'un ouvrier mort cinq heures après l'aspiration, au moyen d'un siphon, d'une solution de bichromate de potassium.

Enfin, Taylor cite dans *Principles and Practice of Medical Jurisprudence* le cas d'une femme qui mourut après avoir absorbé 2 grammes de bichromate.

Mais les suicides sont rares parce que la toxicité de ces sels est peu connue et que la causticité provoque une telle irritation des muqueuses qu'elle entraîne le rejet du poison par vomissements.

c) Crimes :

Peu de tentatives criminelles ont été signalées. On rapporte la classique observation de Ducatel : un ouvrier fut

empoisonné par un camarade qui avait mélangé le poison aux aliments. Mais les dérivés du chrome sont rarement utilisés dans un but criminel en raison de la difficulté de faire absorber le poison.

⁂

2° CAUSES THÉRAPEUTIQUES

L'emploi thérapeutique de l'acide chromique et des bichromates a été effectué à la suite de la constatation des propriétés caustiques de ces composés sur les tissus vivants et des lésions constatées chez les ouvriers. En effet, déshydratant et détruisant les matières organiques, ces substances ont la propriété de modifier, de brûler les tissus sur lesquels on les fait agir. Leur action, en général douloureuse, amène la formation d'une escarre qui s'élimine ensuite et sous laquelle apparaît un tissu cicatriciel sain. Ces produits peuvent servir à la destruction des tissus pathologiques, des venins et des virus, d'où leur emploi multiple.

Cette propriété caustique appliquée en premier par Cuming pour la destruction des verrues a conduit à utiliser ensuite les bichromates et l'acide chromique pour la résorption des excroissances d'une façon générale et en particulier des excroissances d'origine syphilitique.

Les résultats favorables obtenus par ce procédé ont ensuite fait penser à administrer les dérivés du chrome par voie interne contre les accidents secondaires de la syphilis. On trouve dans une publication de Rousseau en 1878 un exposé des anciens usages de ces dérivés en thérapeutique. L'acide chromique a été utilisé, en raison de ses propriétés, pour les végétations vénériennes vers 1855 par Robin à Paris, 1838 par Marchall et Cuming en Angleterre et Keller en Allemagne. Magibot généralisa l'emploi de ces produits pour les gingivites chroniques, ulcéreuses, les aphtes, végétations, fongosités, périostites alvéolo-dentaires.

Vers 1870, Lambert utilisa l'acide chromique dans les ulcérations syphilitiques de la langue et les rétrécissements laryngés de même origine. L'ophtalmie granuleuse bénéficia du même traitement. A Belfast, Pardon généralisa l'emploi des sels de chrome dans de nombreuses maladies de peau. Cependant, Rousseau signalait déjà vers 1860 le cas d'une jeune femme, affectée de fongosités intra-utérines, qui fut traitée par une injection intra-utérine d'acide chromique et en mourut après avoir enduré des douleurs atroces. A la même époque on signalait de nombreux accidents de gravité différente à la suite de larges cautérisations.

On utilisa ces produits dans la cautérisation des carries, après l'ouverture des kystes et des abcès, dans l'assainissement de certains foyers septiques.

Parmi les composés du chrome, on utilise en thérapeutique : l'acide chromique, le bichromate de potassium et l'alun de chrome.

Acide chromique. — Très caustique. On s'en est servi pour détruire les verrues et le chancre phagédenique. Pour toutes ces applications, on peut faire usage de la solution officinale d'acide chromique à 50 %. Cette solution doit être portée sur la partie malade seulement, à l'aide d'une baguette de bois. La solution à 1 % peut être employée pour combattre l'hyperhydrose plantaire. Cette même solution peut également servir contre les morsures venimeuses.

Bichromate de potassium. — Oxydant énegique, employé dans le traitement des stomatites. On badigeonne la muqueuse avec la solution dont la formule est donnée par Gaillard et Filleul :

Bichromate de K	Q.S. pour saturer
Acide CLH	2 gr.
Eau distillée	100 gr.

On prescrit le rinçage de la bouche avec de l'eau bouillie et non pas avec de l'eau oxygénée.

Acide chromique et bichromate sont dangereux et inscrits au Tableau C.

Alun de chrome. — Il est utilisé dans la préparation de la glycérine chromée dont la formule a été donnée par Jausion et qui sert comme sclérosant dans le traitement des varices.

Glycérine bidistillée	126 gr.
Alun de chrome	1,5 gr.
Eau distillée	200 gr.

A répartir en cinq ampoules de 5 CC. qui doivent être stérilisées quarante-cinq minutes à 100°.

En réalité, tous ces produits ne sont pas sans danger ; quelques-uns ont une toxicité telle qu'ils peuvent produire de graves désordres locaux et, par leur action irritante prolongée, être la source de cancérisations locales. La littérature a tellement signalé d'accidents par thérapeutique intempestive que tous ces produits sont pratiquement abandonnés bien qu'il existe encore des composés inscrits à la Pharmacopée.

⁂

3° CAUSES PROFESSIONNELLES

Les intoxications professionnelles étant de beaucoup les plus nombreuses, il nous faut rappeler brièvement ce qu'est le chrome, envisager sa métallurgie.

A) Le chrome :

Nicolas, Louis Vauquelin découvrit en 1797 un nouveau métal dans le plomb rouge de Sibérie qu'il appela « Chrome » parce que ses composés sont colorés.

Le chrome se présente sous deux formes principales :

La chromite ou fer chromé, la plus importante car c'est surtout à partir d'elle que le métal est extrait. Le minerai se rencontre en Afrique du Sud, aux Indes, en U.R.S.S., en Grèce, à Cuba, au Brésil.

La crocoïde ou chromate de plomb trouvée à Berezow, en Sibérie et au Brésil. Elle est moins utilisée.

Le chromocre ou oxyde de chrome est peu utilisé.

La chromite, difficilement attaquable, est transformée en un mélange d'oxyde ferrique et de chromates de calcium et de sodium par calcination au contact de l'air avec un mélange de chaux vive et de carbonate de sodium.

Les chromates sont transformés en bichromates de sodium soluble par action du bisulfite de sodium ; le bichromate soluble est séparé par filtration puis récupéré en cristaux par concentration. En utilisant un réducteur, le soufre, par exemple, on obtient l'oxyde de chrome.

Enfin, le chrome est obtenu par le procédé de Goldschmidt par réduction avec l'aluminium en poudre.

Le chrome est un métal blanc, brillant, cristallisé, de poids atomique = 52, de densité = 6,92, le point de fusion 1.505°. Ce métal n'est pas magnétique ; on peut le limer et le polir facilement mais sa grande dureté n'en permet ni l'étirage, ni le laminage — son poli résiste à la pluie et à l'humidité.

Le chrome forme trois séries de composés qui dérivent des divers oxydes :

Protoxyde de chrome (Cr. 0) pour les sels chromeux;

Sesquioxyde de chrome (Cr_2 0 3) pour les sels chromiques ;

Anhydride chromique (Cr_2 0 3) pour les chromates.

Les propriétés chimiques du chrome s'expliquent par ses trois valences possibles :

Le chrome bivalent et le protoxyde de chrome produisent toute la série des sels chromeux.

Le chrome trivalent et le sesquioxyde donnent les sels chromiques et en particulier les chlorures et les sulfates.

Le chrome hexavalent et l'anhydride de chrome vont constituer le groupe des chromates. Les chromates alcalins sont le point de départ de la fabrication des bichromates.

B) **Applications industrielles :**

Le chrome entre dans la composition de certains alliages.

L'usage le plus important au point de vue tonnage consiste dans la préparation des aciers chromés à partir des ferrochromes. Ces aciers chromés sont des produits très durs caractérisés par leur forte charge de rupture. Ils servent à la fabrication d'une quantité d'objets manufacturés. Nous n'en citerons que quelques-uns : blindages, billes, obus, outils de tour, limes, cuvettes de roulement, etc.

En raison de leur inoxydabilité, on utilise maintenant des aciers à forte teneur en chrome (en coutellerie et pour la fabrication d'ustensiles de cuisine). Le nichrome est un alliage de chrome, de fer, de nickel employé pour les résistances de chauffage (fours électriques, rhéostats).

Depuis des années, le chrome est utilisé pour la protection de l'acier. Cette opération, appelée chromage électrolytique, a causé depuis son apparition de nombreuses intoxications professionnelles. Il se forme à la partie supérieure des bacs à électrolyse une sorte de brouillard chargé de vésicules liquides riches en chrome susceptibles de provoquer des lésions d'aspect polymorphe. La nature du bain utilisé est très variable ; le principal constituant étant généralement l'acide chromique. Le chromage est très utilisé ; différentes pièces d'auto, de moto, de vélo, les articles sanitaires, les objets les plus divers, sont ainsi traités.

Les dérivés du chrome présentent également une grosse importance en tannerie. Le tannage au chrome a pour but de provoquer la formation d'un complexe métallique sur les fibres de la peau et, par suite, une combinaison imputrescible et insoluble.

Cette méthode, employée aujourd'hui sur une grande échelle, notamment pour le travail du box-calf, comporte deux séries de procédés. Dans l'un des procédés, on utilise un bain de bichromate de potassium puis un bain d'hyposulfite de sodium. Ce composé présente l'avantage de donner un cuir d'une grande puissance. Dans le procédé à un bain, c'est un bain d'alun de chrome.

Les dérivés du chrome sont généralement employés dans l'industrie textile comme « mordants ». Dans l'impression

des tissus dits « Indiennes », la fibre de coton est tout d'abord imprégnée d'une liqueur d'acétate de chrome, additionnée de soude et de glycérine ; pour la fibre de laine, on préfère utiliser l'acide chromique qui est ensuite réduit par l'acide lactique ou le bisulfate de sodium.

Certains dérivés du chrome sont vivement colorés et sont utilisés en peinture. Les principaux d'entre eux sont connus sous le nom de « jaunes de chrome ». Ce sont des chromates de plomb. Suivant le mode de préparation utilisé, on obtient toute une gamme de produits allant du jaune serin à l'orange foncé et au rouge de chrome.

Ces jaunes de chrome sont des couleurs résistant bien à la lumière. Ils sont utilisés dans l'aquarelle, la gouache et la peinture à l'huile. Les belles qualités de ces produits sont employées en peinture artistique, dans la carrosserie et la décoration.

On utilise également en peinture le vert-guignet qui est du sesquioxyde de chrome hydraté. Ce composé entre dans la composition du vert turquoise. Les verts irlandais utilisés en peinture sont des mélanges de chromates de plomb et de bleu de Prusse.

Le bleu de chrome est un pigment employé à la coloration du verre et de la porcelaine. Il est obtenu en broyant la fritte que donne la calcination d'un mélange de chromate de baryum, de carbonate de magnésie, d'alumine et d'acide borique.

Ces produits entrent dans la composition des colorants pour le papier, le linoléum, le bois, l'encre, papiers peints, allumettes Suédoises, crayons de couleur, etc.

D'autres industries utilisent le chrome :

La photolithographie, la photogravure ; le bichromate d'ammonium surtout qui rend la gélatine, exposée à la lumière, insoluble et emperméable.

Les explosifs sont à base de bichromate d'ammonium.

C) Risques professionnels :

Le chrome métal n'est pas toxique par lui-même et n'a jamais occasionné d'empoisonnement. Cependant, on a signalé le cas d'un pigeonneau chez un cycliste. Ce cycliste avait des fragments de chrome (provenant du guidon) dans sa plaie.

On a aussi soulevé l'éventuelle intoxication par des aliments contenus dans des ustensiles ou boîtes de conserves à base de chrome. Mais rien n'a été publié dans ce sens.

Certains sels de chrome comme les chlorures et les sulfates ne sont pas nécrotiques et rarement toxiques. Par

contre, chromates et bichromates sont les sels de chrome toxiques.

De nombreuses publications ont été faites pour signaler les accidents professionnels du chrome. Il serait fastidieux de tout reproduire ici.

Les voies de pénétration de toxique dans l'industrie peuvent être ramenées à trois cas :

1° Action sur la peau ou les muqueuses sous forme de solution ;
2° Action des poussières qui se produisent lors de la pulvérisation des cristaux, pendant le séchage ou le transport des chromates et bichromates ;
3° Sous forme de gouttelettes provenant de solution à l'ébullition ou sous forme de vapeurs.

CLINIQUE HUMAINE

A. - INTOXICATION AIGUË

L'intoxication aiguë peut s'observer à la suite d'un traitement (éventualité rare actuellement) ou accidentellement à la suite d'ingesion de bichromae de potassium, ou volontairement dans un but de suicide ou de crime. C'est une affection rare, centrée sur le tube digestif.

⁂

La période de *début* se manifeste peu après l'absorption par une sècheresse intense de la bouche et du pharynx. La céphalée est importante. Les vomissements sont précoces, douloureux, et ont une couleur caractéristique jaune sale ou jaune gris puis deviennent hémorragiques. De violentes douleurs abdominales apparaissent bientôt, suivies d'une diarrhée incessante. Les urines sont albumineuses, hématuriques, et malgré une forte rétention azotée, la tension artérielle demeure basse ; on observe de la raideur de la nuque et des crampes musculaires.

La période de *rémission* qui survient ensuite peut faire croire que l'intoxication va évoluer vers la guérison. Il n'en est rien.

La période de *réaction* est caractérisée par la reprise des vomissements et des douleurs abdominales. Les urines se raréfient et bientôt s'installe une anurie complète tandis que l'azotémie s'élève rapidement. L'état général est profondément atteint ; le malade est adynamique et prostré, hypothermique, le plus souvent une stomatite grave est la règle. On a décrit l'existence d'une coloration jaune vert ou orangée des téguments et des sclérotiques, coloration attribuée au bichromate. En réalité, il semble qu'elle soit due à un ictère toxique associé. Au bout de quelques jours, on assiste à une reprise de la diurèse et le pronostic dépend de la concentration de l'urée dans l'urine. L'évolution est comparable à celle de la néphrite au sublimé. La mort est fréquente, précoce en pleine anurie ou tardive dans un tableau de coma azotémique lorsque la diurèse commence à reparaître.

La *guérison* est possible mais elle est toujours très lente à se produire et se faire souvent au prix de graves séquelles rénales.

⁂

Une *forme suraiguë* décrite par Von Jaksch réalise un syndrome cholériforme rapidement mortel.

⁂

Dans cette intoxication, les lésions siègent à la bouche, au pharynx, à l'œsophage, à l'estomac, aux intestins. Elles sont de degré variable, allant d'une simple congestion à l'ulcération profonde par suite d'escarres. Il s'agit avant tout de lésions de type corrosif, comparables à celles observées à la suite d'ingestions d'acides. L'estomac est contracté, rigide, plissé. Il contient souvent des cristaux de sel de chrome. Si l'autopsie nous permet de reconnaître les caractères macroscopiques de ces lésions, nos renseignements sont insuffisants pour l'histologie de ces mêmes lésions.

⁂

B. - INTOXICATION CHRONIQUE

Elle est essentiellement *professionnelle*. Elle s'observe au cours de la métallurgie du chrome ou de la préparation de ses dérivés. La fabrication des bichromates expose les ouvriers à l'inhalation de vapeurs et de poussières riches en chrome. L'impossibilité technique de généraliser l'emploi d'appareils clos explique la fréquence des lésions dues au chrome. Le chromage électrolytique produit un dégagement très abondant de bulles d'oxygène qui provoquent un véritable brouillard rougeâtre au-dessus des bacs. De plus, les ouvriers sont exposés à de nombreux contacts cutanés avec le bain de chrome. Le tannage au chrome des cuirs comporte un double danger : la préparation des bains et la manipulation des peaux imprégnées de la solution tannante. Le premier risque est considérablement atténué par l'emploi de mélanges ou de solutions livrés prêts à l'emploi. Cette habitude se généralise de plus en plus. Cette manipulation des peaux doit se faire avec des gants ou des instruments évitant tout contact avec les téguments. Ces précautions ont considérablement réduit les accidents dus a uchrome dans les tanneries. Les multiples applications du chrome et ses dérivés sont susceptibles de provoquer des troubles qui se manifestent dans des circonstances très variées, selon les conditions d'emploi du toxique. Cette intoxication chronique se traduit

par des troubles de l'état général ou par des lésions localisées à certains appareils.

⁂

a) **Atteinte de l'état général :**

Elle accompagne toujours les troubles locaux ; il est exceptionnel que l'on se trouve devant ces signes isolés qui sont : un amaigrissement progressif, la perte de l'appétit, une insomnie tenace, de la nervosité ou, au contraire, une apathie sérieuse (une certaine nonchalance au travail). Une anémie qui va s'accentuant avec décoloration des téguments s'observe parfois.

⁂

b) **Atteintes locales :**

1° Appareil oculaire. — La conjonctive est, en général, peu atteinte. La cornée, par contre, surtout la partie qui correspond à la fente palpebrale et qui reste à découvert, est souvent lésée. Elle prend à la longue une coloration brunâtre due à la formation, sous l'influence de la lumière, d'oxyde de chrome insoluble. Des ulcérations peuvent survenir. De véritables brûlures de la cornée avec l'aspect habituel aux lésions par cautiques peuvent se rencontrer. Ces kératites sont difficiles à traiter. Il n'y a pas de modifications de l'acuité visuelle.

⁂

2° La peau. — Toute surface cutanée exposée au toxique peut réagir. C'est ainsi que, suivant la façon dont travaille l'ouvrier et la saison envisagée, on a pu constater des lésions sur les mains, les avant-bras, les jambes, les pieds, le thorax, les oreilles et le scrotum. La lésion caractéristique est le *pigeonneau*, encore appelée rossignol. Elle débute insidieusement par une fissure qui s'accroît progressivement et devient une ulcération. Son apparition serait plus facile si des gerçures ou des crevasses existaient antérieurement, plus difficile sur une peau saine et sans écorchures.

Elle forme ensuite un ulcère arrondi de quelques millimètres à 1 centimètre de diamètre, profonde de quelques millimètres. Les bords sont taillés à pic, laissant apercevoir un fond parfois nécrosé. La périphérie est entourée d'un bourrelet rose (c'est le stade du pigeonneau proprement dit). La douleur est minime ou absente. L'ulcération, unique ou multiple, siège volontiers à la face dorsale des mains et des doigts. L'évolution est interminable. Le pigeonneau n'a aucune tendance à cicatriser spontanément et est même parfois le siège d'infection secondaire. Les soins locaux sont,

en général, insuffisants pour en arrêter l'évolution. Il faut l'arrêt du travail. La cicatrisation laisse des marques caractéristiques sous forme de petites dépressions rondes ou ovoïdes de 5 à 10 millimètres de diamètre avec des limites nettes.

⁂

En dehors de ces lésions typiques, des éruptions diverses à type vésiculeux, papuleux, des eczémas secs ou suintants ; plus rarement de l'acné ou du psoriassis, peuvent s'observer.

⁂

A la suite de l'utilisation de certaines eaux de javel et de certains ciments, on a décrit des accidents cutanés liés à la présence du chrome. Jaeger et Pelloni ont vérifié que l'eczéma du ciment, dermo-épidermitie professionnelle, atteignant fréquemment les ouvriers qui travaillent avec le mortier du ciment, est déterminé par l'ion chrome hexavalent. De nombreux travaux effectués depuis prouvent que cet eczéma est une dermatose de mécanisme allergique avec hypersensibilité au bichromate de potassium. De nombreux ciments ont été analysés chimiquement et de nombreux tests cutanés observés.

Les traces de chrome peuvent provenir de matières premières utilisées, mais aussi être le résultat de l'usure des sphères d'acier chrome des moulins, et dans ces conditions, la teneur peut varier suivant les divers échantillons (qu'il s'agisse de ciments de marques différentes, ou bien dans une même qualité de ciment).

Les recherches de Burckardt et Menighini nous permettent de conclure que lorsque le bichromate agit dans un milieu alcalin, il a son potentiel de réaction intensifié d'une manière notable.

⁂

3° Appareil digestif. — De légères ulcérations des lèvres ont été signalées, de même des gingivites, périodontites. La langue et les dents sont colorées par les produits toxiques. Des ulcérations à l'intérieur des joues sont rares.

Des œsophagites avec des cicatrices sténosantes ont été décrites.

Des gastrites et des entérites ont été décrites par Buess, Desoille, Tara. Il semble que ces gastro-entérites ulcéreuses, avec spasmes coliques et selles sanglantes, seraient dues à l'action irritative des sels de chrome sur la muqueuse et les vaisseaux par atteinte nécrotique. Toutefois, les signes sont

souvent frustes (vagues douleurs et légère anorexie), sinon absents ; le plus souvent, les lésions gastroduodénales furent des découvertes au cours d'examens radiographiques systématiques.

⁂

4° Appareil respiratoire. — L'observation clinique des voies respiratoires décèle les endroits plus spécialement prédisposés à ressentir les effets des vapeurs et des poussières respirées :

1) L'extrémité antérieure du cornet moyen ;
2) La partie de la cloison nasale lui faisant face ;
3) La paroi postérieure de la cavité nasopharyngienne ;
4) Le larynx ;
5) La bifurcation de la trachée et la première partie de la bronche principale.

Ces parties sont très importantes dans toute recherche systématique des symptômes de cancer professionnel car elles sont directement exposées aux effets d'un air chargé de particules toxiques et d'agents pathogènes. Le mécanisme de protection hautement développé du réseau nerveux aux parties profondes des voies respiratoires n'a qu'une faible importance biologique. Il est presque paradoxal de voir que ce sont précisément les parties dont les réflexes nerveux sont le plus développés qui deviennent souvent le siège de tumeurs malignes.

⁂

Le nez : On devrait pouvoir espérer que les exceptionnelles qualités de filtrations du nez permettraient à cet organe d'éliminer, avant qu'elles ne pénètrent plus profondément dans les voies respiratoires, les particules de substances carcinogènes. De plus, si certains tissus ont des propriétés anticarcinogènetiques, ce doivent être, semble-t-il, ceux du nez car il est assez rare que l'on rencontre des maladies de nature maligne de cet organe. Chez les travailleurs du chrome on en trouve. Mais la lésion la plus fréquente est la perforation. En effet, l'irritation et l'inflamation de la muqueuse nasale aboutissent à une métaplasie épithéliale. Le malade a des sensations de brûlures, quelquefois, ou un léger prurit, mais l'indolence est la règle et l'évolution se fait vers l'ulcération avec épistaxis abondante, écoulement jaunâtre, puis c'est la perforation de la cloison nasale. La perforation est de taille variable, tantôt large et étendue, détruisant dans les cas extrêmes la totalité de la cloison. Elle est ronde ou ovale avec parfois les bords déchiquetés. Elle n'a aucune tendance

à guérir. Elle se stabilise plus ou moins au bout d'un certain temps et n'altère jamais la forme du nez. La suppression du travail (c'est-à-dire du contact avec le chrome) permet seule la cicatrisation des bords de l'ulcération.

⁂

Pharynx - larynx : Ces deux organes sont le siège de congestions, d'irritations, de tumeurs bénignes et malignes. La stase veineuse dans la circulation lymphatique favorise le développement des bactéries et la fréquence des amygdalités est signalée. Les cordes vocales sont épaissies, œdémateuses, hyperhemiées ; la voix perd son timbre et devient rauque.

⁂

Bronches : Les irritations chroniques amènent la destruction de l'épithélium à cils vibratifs de la trachée et des grandes bronches ; des ratatinements cicatriciels peuvent amener de graves sténoses. Des catarrhes chroniques surajoutés peuvent avoir pour conséquences la formation de bronchectasies qui deviennent des foyers bactériens. Les particules toxiques sont transportées par les capillaires lymphatiques, vont au hile et dans les ganglions paratrachéaux. Ils peuvent entraîner une pression sur le pneumogastrique et amener des états astmatiques.

⁂

Mais le problème le plus intéressant est celui du *cancer* bronchique. Ce n'est que relativement qu'on a reconnu le cancer bronchique chez les ouvriers travaillant dans l'industrie du chrome. Pour interpréter correctement l'agent nocif réel dans l'éclosion de ce cancer, Gross passe en revue les trois temps de la fabrication des chromates bien qu'il soit très difficile d'apprécier chacun de ces stades, tous les ouvriers passant pendant une période plus ou moins prolongée par les trois ateliers.

— Le premier stade de fabrication consiste dans le broyage et le mélange. Ceci provoque des poussières, mais leur aspiration ne jouerait aucun rôle dans l'étiologie du cancer, car chez les mineurs qui sont continuellement soumis à ces poussières on n'a jamais trouvé un seul cas.

— Au cours du deuxième stade de la fabrication, il s'agit de divers processus d'oxydation du chrome. Dans le four d'oxydation, le mélange se trouve chauffé aux environs de 1100°. Le refroidissement donne lieu à des poussières et en manipulant la fonte, l'ouvrier subit l'action combinée de la poussière de monochromate et de la chaux caustique. Suivant Gross, c'est le temps le plus dangereux.

— Enfin, le troisième stade est constitué par la transformation de monochromate et bichromate cristallisé. Le danger est peu important.

⁂

Le temps de *latence* dans l'éclosion du cancer est particulièrement long entre le début du travail dans le chrome et la manifestation clinique. On trouve dans la littérature un maximum de quarante-sept ans et un minimum de sept ans.

L'*intervalle* de temps entre la fin de l'exposition et le début de la maladie est de zéro ; les ouvriers devenant cancéreux alors qu'ils travaillent encore. Mais on peut relever un cas qui présenta un cancer trente ans après la cessation de son travail.

Enfin, la *durée d'exposition* va, dans les cas extrêmes, de quatre ans à quarante-deux ans ; en moyenne, la durée de la profession par rapport à l'apparition du cancer oscillait entre quinze et trente ans.

Anatomiquement, la localisation se présente surtout au poumon droit avec prédominances au lobe inférieur ; en cas de siège à gauche, c'est le lobe supérieur qui est atteint. En ce qui concerne les métastases, le foie d'abord, puis les reins sont lésés.

Histologiquement, 80 % des cancers sont épithéliaux pavimentaux, ce qui indiquerait une conséquence d'une régénération pathologique.

La *durée* totale de l'*évolution* clinique comporte un maximum de trente-trois mois. La majorité des ouvriers ont succombé avant la fin d'une année. Il faut admettre chez ces malades un agent cancérogène à action locale et générale. Le facteur local réside dans les processus de régénération chronique qui se manifeste par action directe de la poussière de chromate sur les muqueuses des voix respiratoires. Seule l'association de facteurs isolés héréditaires ou acquis et leurs actions réciproques, en outre le degré d'intensité et la durée d'exposition dans les cas isolés, peuvent donner lieu à la formation du cancer.

⁂

Les Suédois ont décrit des asthmes bronchiques provoqués par hypersensibilité au chrome. Les sujets avaient d'ailleurs des tests positifs au sesquioxyde de chrome et au chrome métal.

⁂

Parenchyme pulmonaire. — Meyers rapporte deux cas de pneumopathies aiguës à la suite d'inhalations de vapeurs d'acide chromique.

Le poumon réagit par la fibrose, ce qui explique l'accentuation de la trame hilaire à la radiographie. La tuberculose chez les ouvriers du chrome revêt la forme fibreuse ; cette fibrose, d'ailleurs, retentit sur l'appareil cardio-vasculaire.

⁂

En résumé, au point de vue de l'apareil respiratoire, il faut noter la gravité du cancer du poumon. En effet, chez les travailleurs du chrome, le cancer du poumon est de quinze à vingt-cinq fois plus fréquent que chez les autres travailleurs.

⁂

c) **Des auteurs américains,**

dans un travail récent, ont analysé toutes les affections présentées par les ouvriers du chrome. Dans ce rapport colossal (au sens germain du mot), ils ont trouvé que :

1° En dehors du cancer et des lésions cutanées, la morbidité est sensiblement la même chez les ouvriers du chrome que chez les autres.
(Dans le chrome, 11 % de malades.)
(Dans l'industrie en général, 10 % de malades.)

2° Les hommes de couleurs sont deux fois plus atteints que les Blancs.

3° La mortalité est cependant plus grande dans le travail du chrome.

DIAGNOSTIC ET TOXICOLOGIE

A. - DIAGNOSTIC CLINIQUE

1° *L'intoxication aiguë* est d'un diagnostic facile si l'on a la notion d'ingestion de bichromate. En l'absence de commémoratifs, il peut être facilité par la coloration orangée de la muqueuse buccale. La recherche du chrome dans les urines confirmera le diagnostic en cas d'hésitation. Cliniquement, l'intoxication aiguë fait discuter les néphrites toxiques et plus particulièrement la néphrite mercurielle.

2° *L'intoxication chronique* soulève des problèmes différents. En pratique, les caractères spécifiques des lésions cutanées, la perforation de la cloison nasale et la notion de profession exposant aux poussières de chrome rendent le diagnostic aisé. L'amélioration ou la guérison lors de l'arrêt et la récidive à la reprise du travail paraissent un des meilleurs tests en faveur de l'origine professionnelle des accidents.

⁂

B. - DIAGNOSTIC TOXICOLOGIQUE

1° **Dosage du chrome dans l'atmosphère :**

La meilleure preuve à apporter est celle du chrome dans le local de travail. Cette recherche se fait par une enquête de l'inspection du travail, des services de sécurité de la Sécurité Sociale ou par d'autres intéressés qui retrouveront le chrome dans les produits manipulés ou l'air ambiant ; l'air aspiré à une vitesse d'environ 1 litre par minute traverse un filtre de coton placé au lieu de prélèvement dans un tube de verre horizontal, d'environ 25 millimètres de diamètre, et passe ensuite dans un flacon laveur rempli d'eau distillée. Le contenu du laveur ainsi que le coton ayant retenu les poussières et les vésicules chromiques sont ensuite traités comme les viscères.

⁂

2° **Dosage dans les viscères :**

Méthode de Truffert. — Cette méthode d'une extrême sensibilité permet de n'utiliser qu'une quantité de viscères

relativement faible et de pratiquer un grand nombre de déterminations sur la même prise d'essais. Cette méthode permet aussi d'intégrer la recherche dans une série d'opérations systématiques.

On place dans une capsule de quartz 100 grammes de viscères finement broyés que l'on traite à l'ébullition par 100 cc. d'acide nitrique. Après refroidissement, on sépare les graisses qui sont calcinées à basse température dans un four à moufle et dont les cendres sont alors dissoutes dans la liqueur acide. On ajoute 20 cc. d'acide sulfurique et l'on poursuit à chaud la destruction de la matière organique, en ajoutant de petites portions d'acide nitrique chaque fois que le liquide brunit. On obtient finalement un résidu sulfurique clair, qui est concentré à quelques centimètres cubes, en même temps que l'on élimine l'excès de produits nitrés. Pour que cette élimination soit complète, on reprend par l'eau et on évapore à nouveau jusqu'à fumées blanches.

Le résidu sulfurique est traité à froid par deux fois son volume d'eau et la même quantité d'alcool. On laisse déposer pendant vingt-quatre heures les sulfates insolubles qui sont ensuite séparés par centrifugation.

(Dépôt A et liqueur L.)

On traite ensuite 1 cc. de la liqueur L par du péroxyde de sodium en poudre, on ajoute 1 cc. d'eau et on fait bouillir pour détruire l'excès de péroxyde. La liqueur sodique séparée, ou précipité, présente la teinte jaune des chromates lorsque le chrome se trouve en quantités notables, mais cette coloration ne saurait être considérée comme caractéristique.

La moitié de la liqueur sodique est additionnée de son volume d'eau, traitée par deux gouttes d'une solution alcoolique de diphénylcarbazide à 1 % et légèrement acidifiée par l'acide phosphorique. On obtient ainsi une coloration violette en présence des moindres traces de chromates, alors que la coloration jaune n'est plus perceptible (Cazeneuve).

Méthode de Brard.

Méthode sulfo-nitroperchlorique.

Cette méthode s'applique à l'urine après concentration. Dans ces conditions, le chrome passe à l'état de sel chromique.

⁂

3° **Recherche dans les aliments :**

Comme pour les viscères.

⁂

4° Réactions analytiques des chromates

	CHLORURE DE BARYUM	ACÉTATE DE PLOMB	AZOTATE MERCUREUX	AZOTATE D'ARGENT	SEL SOLUBLE DE BISMUTH
écipité de chromate	CrO_4 Ba	CrO_4 Pb	CrO_4 Hg	CrO_4 Ag_2	CrO_4 Bi_2
uleur du précipité	jaune clair	jaune	rouge vif	rouge brique	jaune
tion de l'acide nitrique	soluble	insol.	sol.	sol.	sol.
ide acétique	insol.	insol.	insol.	peu sol.	sol.
tasse	insol.	sol.	insol.	peu sol.	insol.
mmoniaque	insol.	sol.	insol.	sol.	insol.

⁂

5° Dosage proprement dit :

Pour des quantités supérieures au milligramme, on peut utiliser la méthode iodométrique ou manganimétrique.

$$2\ Cr\ 03 + 6\ IH \longrightarrow 3\ 12 + 03\ Cr_2 + 3H20.$$

1 cc. de solution d'iode N/10 correspond à 0,000173 gr. de Cr.

Pour les faibles doses, le dosage colorimétrique est employé. La sensibilité va jusqu'à 0,0001 gr.

⁂

6° Toxicité :

Gaillard cite des accidents toxiques après l'ingestion de 0,12 gr. de bichromate de potassium.

0,05 à 0,08 gr. provoquent déjà des troubles gestiques et de l'entérite. La dose mortelle la plus faible qui ait été notée est d'environ 0,25 gr.

Il existe une importante bibliographie de l'action des chromates sur l'homme après leur absorption par petites doses ; elle provient en particulier des observations faites à la suite du traitement de Guntsh de la syphilis.

Les malades peuvent supporter sans inconvénient par jour 0,015 à 0,020 gr. de bichromate en solution étendue ; par contre, 0,030 gr. provoque dès les premiers jours de

l'angoisse et des douleurs cardiaques, de la sècheresse de la bouche, des vomissements, des crampes, symptômes qui disparaissent avec la cessation du traitement.

Les pilules de bichromate à 0,007 prises à deux fois par jour font apparaître des douleurs stomacales et intestinales en quelques jours.

Au point de vue toxicité, on doit envisager le chrome sous forme de cathion (sel de chrome) ou d'anion complexe (chromate).

Les chromates sont cent fois plus toxiques que les autres sels.

Le chrome n'existe dans les organes humains qu'à l'état de traces décelables par l'analyse spectrographique. En cas d'intoxication, les teneurs les plus élevées se trouvent dans le foie, les reins et les glandes endocrines.

QUELQUES LOCALISATIONS CHEZ L'HOMME

Mort survenue en....	50 heures	6 jours	10 jours	14 jours
Foie et reins	55 mg	10	18,7	20
Poumon, rate	30	10	20	26,5
Estomac	rien	rien	rien	8,7
Intestin	rien	rien	rien	8,7
Contenu cerveau	7,5	2,5	6,7	4,6
Urines	traces	2,4	7	2,4

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

A. - RECHERCHES ANCIENNES

En 1834, Gmelin effectue :

Les premières recherches expérimentales sur la capacité toxique des chromates.

En 1835, Jaillard introduit dans l'estomac d'un chien ou en injection sous-cutanée ou intraveineuse 0,25 gr. de bichromate de potassium. La mort survient en trois à six jours.

A faible dose, il ne relate que des érosions digestives.

En 1878, Rousseau effectue son expérimentation chez les cobayes avec l'acide chromique, les chromates et les sels de chrome (chlorure et sesquioxyde). Les lésions constantes sont les lésions gastriques. Le chromate de sodium est presque aussi toxique que le bichromate. Les autres sels de chrome sont moins toxiques. A la même époque, *Ophuls* étudie les lésions dues au bichromate et *Vizon* signale que le tube digestif est la plus puissante voie d'élimination.

Ensuite, Lehman (1914) procède à des expérimentations portant sur des périodes allant de dix-huit mois à deux ans grâce au bichromate et au chromate de potassium. Les animaux intoxiqués sont des chiens, des chats et des lapins. Les quantités administrées varient de 2 à 5 mg. par kilo d'animal.

Par voie buccale, peu d'altérations sont observées.

Par voie cutanée, on signale les abcès.

Par voie respiratoire, des lésions d'irritation sont notées.

En 1927, la thèse de Pradier inspirée par Kohn-Abrest signale le peu de toxicité des sels de chrome autre que les chromates et bichromates.

En 1934, Brard publie une thèse importante. Son expérimentation porte sur les chiens. Voici ses conclusions :

« Dans les *intoxications aiguës* au bichromate de potassium par voie buccale, hypodermique ou intraveineuse, les symptômes d'empoisonnement et les lésions constatées chez les chiens sont voisines et attribuables en grande partie à la causticité et aux propriétés émétiques du sel quelle que soit la

voie d'introduction du toxique ; on constate les caractères suivants :

« Vomissements, hémorragies du tube digestif, diarrhées, prostrations extrêmes, refroidissement progressif des extrémités.

« Accidents respiratoires plus ou moins marqués, pouvant être la cause directe de la mort. Les poumons ont des plaques hémorragiques, les lésions du rein se traduisent par une élévation du taux de l'urée sanguine. En dehors de la localisation déjà connue dans le foie et les reins, il faut signaler une localisation importante dans les glandes endocrines et en particulier les surrénales, les thyroïdes et surtout l'hypophyse. La teneur est considérable par rapport à celle du muscle. La teneur en chrome du rein est élevée. Le coefficient érythroplasmatique est nettement en faveur des globules, ceci est dû aux accidents asphyxiques que présentent les animaux. L'élimination du chrome semble se faire par les urines, la bile et les muqueuses stomacales et intestinales. Lorsque le bichromate est administré à forte dose, la mort se produit par hémorragies répétées ou par asphyxie.

« Le chrome trivalent est toujours moins toxique que l'hexavalent. Dans l'intoxication expérimentale chronique, les chiens absorbent de petites doses de bichromate qui provoquent ainsi un amaigrissement considérable après une période plus ou moins longue pendant laquelle l'animal semble bien supporter le traitement. Il apparaît des abcès en diverses parties du corps. L'animal s'affaiblit de jour en jour. L'anémie s'aggrave, l'hyperglycémie s'installe, le taux de l'urée s'accroît. Les animaux perdent leurs poils et une intense desquamation de l'épiderme se produit.

« Le toxique s'accumule surtout dans les phanères (ongles, poils, dents). »

⁂

En 1935, Mauro étudie les lipides sanguins dans l'intoxication chromique chronique. Il arrive aux résultats suivants :

« 1° Toutes les fractions lipidiques du sang subissent des variations plus ou moins grandes ;

« 2° Dans les cas aigus, on note une diminution des fractions cholestéroliques et une augmentation des phosphatides et des savons, le rapport lipoïdique tend à diminuer ;

« 3° Dans les cas chroniques, on note une augmentation des savons et des phosphatides, les graisses neutres ont, ainsi que le rapport lipoïdique, des taux variables ;

« 4° L'épreuve de surcharge, par injection de cholestérol, montre une augmentation notable de toutes les fractions lipidiques ;

« 5° Dans les cas chroniques, l'épreuve de surcharge, après un début d'augmentation, montre une chute de toutes les fractions, sauf des phosphatides qui ne diminuent que progressivement ;

« 6° Des expériences antérieures avaient montré des altérations histologiques du foie, la rate, des surénales et du sang. Tenant compte de ces lésions, les modifications des lipides peuvent être rapportées à ces altérations ».

⁂

B. - RECHERCHES DE L'ÉCOLE MARSEILLAISE

Depuis 1951, le Professeur Mosinger a repris toute l'expérimentation de l'intoxication chromique avec le docteur Fiorentini et son équipe. Ces travaux sont faits dans la chaire de médecine du travail et à l'institut de médecine du travail.

a) Technique :

Les animaux de l'institut soumis à l'expérimentation (cobayes, lapins, rats, souris) subissent six types de traitements :

1° Les animaux du premier groupe sont badigeonnés, de manière répétée, avec la pommade suivante :

Chromate neutre de potassium	1 gr.
Vaseline neutre	100 gr.

2° Les animaux du second groupe reçoivent des injections intraveineuses d'une solution de chromate de potassium à 1 % dans de l'eau distillée. La quantité à injecter est diluée dans du sérum physiologique (1 cc. de la solution à 1 % dans 2,5 cc. de sérum physiologique).

3° Le troisième groupe est traité par des injections intrapéritonéales d'une solution de chromate de potassium à 1 % dans de l'eau distillée. La quantité à injecter elle-même mélangée à du sérum physiologique isotonique, dans la proportion de 1 pour 3.

4° Les animaux du quatrième groupe sont traités par des injections sous-cutanées d'une solution de chromate neutre de potassium à 1 pour 500 dans de l'eau distillée.

6° Le sixième groupe d'animaux est soumis à des pulvérisations intrapharyngées de chromate neutre de potassium finement pulvérisé, à la dose de 0,5 cg. par séance.

Cent quinze animaux ont été ainsi traités.

b) Résultats :

1° Lésions cutanées. — Divers auteurs ont pu reproduire, chez l'animal, les ulcères cutanés d'origine chromique.

Ces lésions ulcératives s'obtiennent, effectivement, avec une très grande facilité. Elles apparaissent au bout de quelques semaines de traitement.

Nous insisterons sur le fait que leur intensité est extrêmement variable suivant les animaux, non seulement en ce qui concerne l'étendue et la profondeur de l'ulcère, mais aussi en ce qui concerne les lésions qui l'accompagnent. Ces lésions sont de deux types : la dépilation et des éruptions eczématoïdes qui peuvent intéresser de vastes territoires cutanés à partir du processus ulcéreux. On peut ainsi distinguer trois groupes chez les animaux badigeonnés au chrome :

1) des animaux réagissant uniquement par une ulcération et ne présentant ni d'épilation, ni de processus eczémateux qui est une manifestation allergique ;
2) des animaux offrant des ulcères et une dépilation périulcéreuse d'intensité variable ;
3) des animaux réagissant à la fois par la production d'un ulcère, une dépilation et des altérations eczématoires d'étendue variable.

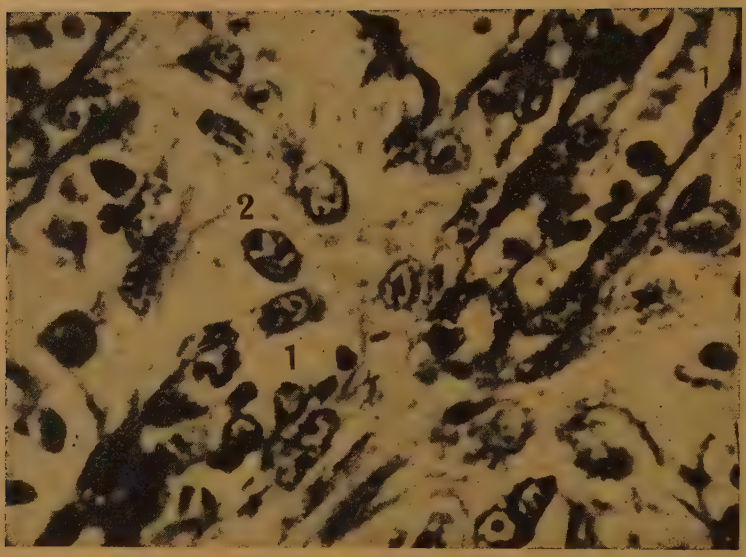
Il nous a paru intéressant d'insister sur la variabilité des réactions suivant les animaux d'expérience, variabilité qui se retrouve en pathologie humaine.

2° Réactions dues a l'action locale après injection de chromate. — Les réactions cytologiques locales dues au chromate de potasse sont d'un particulier intérêt en raison de la capacité cancérigène de ce sel. Il est utile, pour cette raison, de comparer les réactions locales dues aux chromates à celles que l'on obtient avec les hydrocarbures cancérigènes.

L'injection sous-cutanée d'un hydrocarbure cancérigène peut déterminer, chez le rat et la souris, au bout d'un temps de latence variable, l'apparition d'un sarcome, tandis que chez le cobaye, les doses qui sont suffisantes pour produire des sarcomes dans les espèces précédentes sont inactives. Ce phénomène est l'un des témoignages de « carcinorésistance » du cobaye. Cependant, des doses élevées de cancérigène (3, 4-benzopyrène, 9, 10-diméthyl, 1, 2-benzanthracène) peuvent aussi produire des sarcomes, chez les cobayes dont la carcinorésistance n'est ainsi que relative.

L'évolution des foyers d'injection de cancérigène passe chez le rat par trois phases successives. Dans la première, que nous appellerons primoréaction, il se produit un nodule inflammatoire de volume variable. Dans la deuxième, cette réaction nodulaire diminue ou disparaît complètement (phase de latence) et dans la troisième, une tumeur maligne (sarcomatisation) se développe à partir du nodule restant ou à partir de certains éléments cellulaires présents dans le foyer d'injection macroscopiquement disparu.

Lésions ostéoarticulaires



Réaction locale au niveau de la capsule de Glisson
1) *Capillaires de néoformation à endothélium turgescent.*
2) *Mésenchymocytes jeunes à noyaux riches en basichromatine.*

Réaction locale péripancréatique
1) *Mitoses en métaphase. Dispersion chromosomiale*

Lorsque la primoréaction disparaît macroscopiquement, chez le cobaye, le foyer d'injection ne se sarcomatise jamais, suivant une règle que nous avons vérifiée chez plusieurs centaines d'animaux. Pour qu'un foyer d'injection se sarcomatise chez le cobaye, l'on doit implanter une quantité suffisante (dépassant 100 mg.) de produit actif. Dans ce cas, la primoréaction persiste pendant plusieurs mois.

Il nous a paru utile de comparer les réactions cytologiques qui se produisent dans la primoréaction du cobaye et du rat, après l'implantation de cristaux de 9, 10-diméthylbenzathracène. Il arrive que ces réactions sont analogues dans les deux espèces. Chez le cobaye comme chez le rat, on observe, dans la primoréaction, une poussée prolifération histiocytaire et fibroblastique avec présence de mitoses qui peuvent être atypiques (mitoses pluripolaires, dispersion chromosomiale) et production fréquente de cellules géantes et de noyaux monstrueux pourvus de nucléoles géants. Chez le cobaye comme chez le rat, cette primoréaction peut présenter une allure tumorale sarcomatoïde. Il est d'autant plus frappant que, chez le cobaye, cette réaction à cellules sarcomatoïdes disparaît complètement sans développement ultérieur de sarcome.

Quant à la signification de ces éléments, on peut les considérer aussi bien comme des cellules pathologiques purement réactionnelles que comme des cellules malignes dont certaines pourraient rester à l'état latent. Rappelons que suivant l'hypothèse générale de Berenblum, la cancérisation cellulaire survient dès le premier contact avec un cancérigène.

Quoi qu'il en soit, l'étude des réactions locales dues à un toxique peut donner des indications utiles sur sa capacité carcinogène éventuelle. Le chromate de potasse étant, en inhalation, un cancérigène pulmonaire, nous avons étudié à ce sujet les réactions locales que ce toxique détermine, dans la cavité abdominale injectée, notamment dans les foyers de périsplénite, de périhépatite et de péripancréatite. Dans ces foyers inflammatoires, il existe une prolifération histiocytaire et fibroblastique marquée avec présence de nombreuses mitoses qui peuvent être atypiques (mitoses pluripolaires) et production de cellules monstrueuses à noyaux géants pourvus de nucléoles également géants.

Le parenchyme hépatique sous-glissonien réagit par ailleurs soit par une tuméfaction parfois notable avec clarification cystoplasmique, soit par une intense basophilie avec production de trévées pseudo-canaliculaires.

Ainsi, le chromate de potasse, cancérigène pulmonaire, détermine, localement, des réactions conjonctives prolifératives avec mitoses nombreuses normales et atypiques et monstruosités nucléaires. Ces processus sont comparables à

ceux que déterminent, dans les foyers d'injection, les hydrocarbures cancérigènes.

3° Réactions mésenchymateuses générales, notamment hémo-lymphopoiétiques. — D'intenses réactions se produisent chez les animaux traités par le chromate de potasse, quel que soit le procédé d'administration utilisé.

a) Au niveau de la rate, il existe, dans les trois espèces, une histiocytose intense avec remplissage mono-histiocytaire des sinus spléniques et engorgement mono-histiocytaire des cordons de Billroth, par des cellules réticulaires clastiques ou turgescentes. Les corpuscules de Malpighi sont volumineux, présentent fréquemment des centres qui contiennent des histiocytes parfois géants et sont souvent entourés d'une couronne d'histiocytose. Certaines zones de la pulpe rouge sont gorgées d'hématies. On relève également une hémosidérose importante.

b) Dans la moelle osseuse, on relève de la vasodilatation, de l'œdème, des réactions cytoclastiques intéressant les éléments des trois séries myeloïdes et une histiocytose avec turgescence, multiplication et pycnose.

c) Les ganglions lymphatiques mésentériques et cervicaux sont hypertrophiques et présentent de la vasodilatation, de l'œdème et des follicules à centres réactionnels avec présence de lacunes de désintégration, nombreux noyaux picnotiques ou en caryorrexis et aspect déchiquetés caractéristiques (réaction de choc lymphoïde).

d) Il est à noter que le thymus présente chez les animaux étudiés dans cette série expérimentale, un volume normal ou n'est que légèrement atrophique, la corticale et la médullaire restant bien développées. Il existe ainsi une dissociation réactionnelle entre le tissu lymphoïde banal et le thymus.

4° Lésions de l'appareil digestif. — Soixante-six animaux, sur les cent quinze que comporte l'expérimentation globale actuelle, ont été à ce jour observés au point de vue digestif et autopsiés. Selon notre programme, ils ont fait l'objet d'un examen macroscopique et de prélèvements d'organes, dans le but d'une étude histopathologique. Les constatations peuvent se résumer ainsi :

1) Du point de vue macroscopique, on a relevé sur la totalité des animaux quelques cas d'ulcérations superficielles de la muqueuse gastrique ; aucun cas d'ulcère chronique n'a été relevé. Assez souvent, nous avons noté des piquetés hémorragiques chez les animaux soumis à une intoxication aiguë par voie orale comme par voie parentérale et cutanée.

Les lésions de gastro-entérite congestive sont fréquentes aussi bien dans les cas chroniques que dans les cas aigus ;

2) Du point de vue histologique, nous avons pu observer différents type sde lésions, dont certaines nous ont paru, par leur particularité, d'un grand intérêt.

a) Les lésions ulcératives sont relativement fréquentes et se caractérisent par de petites exulcérations superficielles, n'intéressant que les couches superficielles de la muqueuse et dont le fond ne dépasse pas la sous-muqueuse. Ces ulcérations se retrouvent au niveau de l'intestin ; on n'a pas constaté d'ulcère chronique vrai ;

b) Les processus ulcératifs s'accompagnent constamment de gastrite interstitielle, avec de nombreux nodules à polynucléaires œsinophiles et neutrophiles. A ces foyers inflammatoires s'ajoutent de la vasodilatation, de l'œdème et des foyers hémorragiques dc la sous-muqueuse et de la sous-séreuse. Ces lésions des gastrite peuvent également s'observer dans les estomacs sans ulcérations ;

c) Nous avons rencontré des aspects de gartroentérite avec infiltration inflammatoire en foyers de la sous-muqueuse avec aspect granulomateux et présence d'histiocytes volumineux :

d) Dans quelques rares cas, on a observé au niveau de l'estomac de nombreux foyers (parfois très volumineux ou polycycliques) de la muqueuse, constitués d'histiocytes, de polynucléaires eosinophiles et de mastocytes. Dans les mêmes cas, il existe des foyers hémorragiques et nécrotiques ; au niveau de l'intestin, on relève souvent dans les intoxications chroniques une infiltration inflammatoire diffuse du type granulomateux de la sous-muqueuse, avec présence d'histiocytes volumineux et de plasmocytes.

⁂

Les lésions hépatiques, dans l'intoxication chromée, n'ont reçu que peu d'attention. Forschbach (1919) ne constate pas d'excrétion d'urobilinogène. De l'ictère a été relevé cependant, dans certaines intoxications humaines, ainsi qu'une dégénérescence graisseuse et des aspects de foie muscade (Rabbeno, 1933). Le taux en graisses du foie dans l'intoxication chromée est augmenté de 24,6 % par rapport à la normale (Rosenfeld, 1906).

Chez nos animaux intoxiqués, le parenchyme hépatique réagit par deux types de lésions : a) De l'hépatite parenchymateuse diffuse avec cellules turgescentes et microvacuolisées, polycarinose sans formation d'inclusions nucléaires et production de cellules isolées fortement éosinophiles ; b) De

l'hépatite nécrosante insulaire à ilots volumineux et irrégulièrement distribués. Ce dernier type est marqué chez les lapins traités par des injections intraveineuses. Les cellules de Kuppfer sont constamment réactionnelles avec turgescence, libération et production, chez certains animaux, d'ilots mono-histiocytaires. Nous signalerons que dans l'intoxication professionnelle humaine, on peut observer de l'hépatite (Pascale, Waldstein, Engbring, Rubin et Szanto, 1952).

5° L'Hyperglycémie. — L'hyperglycémie avait déjà été notée par Brard en 1933. Pour notre part, c'est la constatation des lésions polyviscérales importantes et notamment pancréatiques qui nous a incité à faire une étude plus serrée de la question.

a) Technique : Huit lapins ont été soumis à l'intoxication, recevant par la bouche, directement, du chromate neutre de potassium en poudre à la dose de 10 cg. tous les deux jours.

On a pu pratiquer les examens suivants :

Dans le sang : glycémie, azotémie, cholestérol ;

Dans les urines : glucose et corps cétoniques.

Par ailleurs, un examen histo-pathologique complet des viscères des animaux sacrifiés a été effectué.

b) Etudes des troubles présentés : On a pu, par cette technique, conduire des intoxications prolongées. Actuellement, sur les huit lapins, trois sont encore en vie et depuis plus d'un mois en non-intoxication, deux autres, au bout de sept mois, ont abouti à un état de cachéxie extrême nous ayant obligé à les sacrifier. Nous avons observé deux ordres de troubles ou lésions : d'une part une atteinte de l'état général et troubles humoraux, d'autre part des lésions viscérales.

a. - *Atteinte de l'état général et des troubles humoraux.*

La perte de poids est considérable, environ 1/4 à 1/5 du poids total de l'animal. L'apétit est conservé ou exacerbé.

Une *hyperglycémie constante et permanente* a été observée chez tous les animaux.

Le dosage du glucose ayant été effectué à intervalles réguliers, on a noté au départ une hyperglycémie légère (autour de 2,20 gr. par litre) qui a augmenté par la suite (moyenne 3,8). L'arrêt de l'intoxication pendant un mois a ramené le chiffre de la glycémie à 2 grammes.

Parallèlement, nous avons constaté la *présence constante de sucre* dans les urines, les chiffres obtenus oscillant entre 6 et 22 grammes par litre avec une moyenne de 12,50 gr.

Nous n'avons jamais constaté la présence d'acétone dans les urines. L'azotémie est maintenue dans les limites normales ; chiffres compris entre 0,33 et 0,47, peut-être avec une tendance à l'élévation aux dernières analyses (chiffres compris entre 0,44 et 0,51).

Par contre, on a été frappé par la chute importante du chlolestérol sanguin (taux oscillant entre 0,35 et 1 gramme par litre).

b. — *Lésions viscérales.*

Le syndrome d'hyperglycémie permanente repose sur des lésions anatomiques diverses, d'un réel intérêt.

Au niveau du pancréas, on a constaté une réduction marquée des îlots de Langerhans. Les cellules béta (génératrices d'insuline) ne présentent pas d'altération notable. Par contre, on a noté des phénomènes d'hyperplasie et dégénérescence par hyperfonctionnement au niveau des cellules alpha, considérées comme productrices d'une substance hyperglycémiante : le glucagon.

Au niveau des surrénales, le cortex surrénal offre un aspect hyperfonctionnel, avec spongiocytose et vacuolose, des fasciculées interne et externe, la zone réticulée présentant de l'hyperpigmentation, de l'hyperbasophilie et une Mac-Manusphilie marquée.

La médullosurrénale est hypertrophique.

Au niveau de la thyroïde, on observe une prolifération intense des cellules épithéliales des acini avec tendance à disparition plus ou moins complète de la colloïde, témoignant d'un processus hyperplasique.

Au niveau de l'hypophyse, les modifications structurales sont inconstantes et ne nous paraissent pas devoir être retenues. Par ailleurs, nous avons retrouvé des lésions d'hépatite et de glomérulo-néphrite.

6° Les lésions rénales. — Les lésions rénales sont constantes dans l'intoxication chromée. Elles consistent classiquement en tubulite à prédominance proximale (Suzuki en 1912), sauf chez le hérisson où les lésions épithéliales seraient peu marquées (Suzuki) et la grenouille (Rana Catesbiana) où les lésions glomérulaires seraient prédominantes (Oliver et Smith, 1930). Chez nos animaux, on relève une tubulite totale intéressant, outre les tubes contournés n° 1 et 2, les anses de Henlé, avec distension, vacuolisation massive, pycnose, nécrose monocellulaires ou insulaires et formation massive de cylindres. Les glomérules participent à la réaction et présentent de la distension, de la flocculite avec turgescence endothéliale et pycnose de certains éléments, tuméfaction de nombreuses cellules de revêtement de la capsule de Bowman. L'appareil juxtaglomérulaire n'est que peu réactionel. Pour ce qui concerne le tissu interstitiel, on relève chez certains animaux, de la capillarite, un léger œdème et une turgescence histocytaire sans production d'infiltrats.

7° Lésions respiratoires. — Il est intéressant de noter

qu'au niveau de l'appareil respiratoire, on relève, chez les animaux soumis à l'inhalation comme chez les animaux injectés, des phénomènes de bronchite exsudative, d'emphysème aigu et d'épaississement des cloisons interalvéolaires par histiocytose et lymphoïdose.

8° Lésions ostéo-articulaires. — Au cours de notre expérimentation, il nous a été donné d'observer des tuméfactions articulaires et des lésions de nécrose osseuse au voisinage des épiphyses, à la suite d'intoxications prolongées. Dans le cas d'un cobaye recevant du chromate de potassium par voie buccale tous les deux jours, à la dose de 2,5 gr., on a constaté l'atteinte des membres antérieurs et du membre postérieur gauche.

La lésion se traduit par une tuméfaction de l'articulation ; à la radiographie, on remarque bien le processus de nécrose des extrémités épiphysaires, avec inclusions intra-articulaires de séquestres osseux ; l'examen macroscopique à l'autopsie et l'histologie ont confirmé la destruction osseuse. On a rencontré également des lésions ostéoarticulaires, à caractères mutilants, chez cinq rats traités par application de pommade au chromate de potassium, et chez deux rats intoxiqués par voie buccale. Les manifestations ostéoarticulaires s'accompagnent d'une atteinte grave de l'état général avec perte de poids considérable et anémie. Notons, par ailleurs, qu'expérimentalement, au niveau de la bouche, les lésions ulcératives de la muqueuse peuvent aboutir à une ostéite des maxilaires, que nous avons observé chez des lapins traités par ingestion de chromate de potasse en poudre.

L'alimentation de ces animaux a été surveillée pour éviter des troubles carentiels quantitativement ou qualitativement (avitaminose).

c) Recherches en cours : Aux U.S.A., Grogan et Oppenheimer font des recherches par les techniques spectrophotométriques, électrophorétiques et par dialyse sur le comportement des composés de chrome trivalent (chromate de potassium) et de chrome hexavalent (acétate chromique) pour des pH compris entre 4 et 8 et des concentrations moléculaires comprises entre 10-5 et 10-2.

TRAITEMENT

INTOXICATION AIGUË

La thérapeutique est celle des empoisonnements par les caustiques. Dans le cas de la néphrite toxique aiguë, l'exsanguino-transfusion et la dialyse péritonéale semblent très efficaces.

Mais la découverte du B.A.L. ("British anti-lewisite) marque certainement un très gros progrès dans la thérapeutique. Ce produit antidote très actif est cependant dangereux, aussi les indications de son emploi doivent être bien démontrées. On ne doit pas l'employer dans les accidents bénins dont l'évolution normale serait la guérison. Le B.A.L. ne doit être utilisé que par des médecins avertis de ses propriétés et de ses dangers. Car dans certains cas la toxicité propre du B.A.L. semble bien s'ajouter à celle du poison en cause. Cette toxicité est surtout marquée lorsque le foie est lésé par un autre toxique ou par une atteinte antérieure quelle qu'en soit l'origine. Les altérations rénales, par contre, ne semblent pas augmenter la toxicité ou B.A.L. Expérimentalement, chez l'animal, le B.A.L. augmente la tolérance aux doses mortelles dans une proportion de une à deux fois.

Dans tous les cas, le facteur essentiel de la réussite du traitement est sa mise en œuvre rapide ; on utilise habituellement la solution huileuse additionnée de 10 à 20 % de benzoate de benzyl pour faciliter la solubilisation. Les ampoules anglaises contiennent 50 mg. de B.A.L. par cc. ; les Américaines 100 mg. par cc. On fait les injections intramusculaires répétées toutes les trois ou quatre heures pour compenser la rapide élimination du produit.

Dans les cas graves, on utilise des doses fortes : 3 mg. par kilo de poids ; pour un adulte de 70 kilos, la dose est donc de 0,21 gr. de B.A.L. toutes les quatre heures.

Le schéma du traitement peut s'établir ainsi :

1er et 2e jours : 6 injections de 3 mg. par kg. toutes les 4 h.
3e et 4e jours : 4 injections de 3 mg. par kg. toutes les 6 h.
10 jours suivants : 2 injections de 3 mg. par kg. ttes les 12 h.

Pour un traitement *normal*, il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 150 mg., la première injection ne dépassant pas 50 mg.

⁂

INTOXICATION CHRONIQUE

Il faut d'abord soustraire le malade au risque. Ensuite, il faut entreprendre un traitement symptomatique suivant la lésion.

Les lésions cutanées et muqueuses en dehors des soins courants d'hygiène et de désinfection ne guérissent que par l'arrêt du travail.

Cette guérison serait accélérée par des bains avec des solutions de thiosulfate, de bisulfite de sodium, d'hyposulfite.

Un autre procédé consiste à nettoyer les plaies en enlevant les tissus nécrotiques, mais ceci est une opération douloureuse.

Récemment, les Américains ont signalé l'heureux effet d'une pommade contenant 10 % du sel calcique disodique de l'acide éthylénédiaminététracétique (E.D.T.A.).

PROPHYLAXIE

Les mesures à prendre doivent être envisagées avant l'embauche, pendant le travail, après cessation de toute occupation.

⁂

AVANT L'EMBAUCHE : On doit faire un bilan exact de l'ouvrier, d'où la nécessité d'un examen médical complet et la mise en œuvre d'examens de laboratoires. Les sujets qui se trouvent porteurs de lésions cutanées ou dont le passé traduit une prédisposition aux maladies cutanées doivent être éliminés. De même, on doit écarter les travailleurs qui ont des lésions rénales ou une insuffisance hépatique sérieuse.

⁂

PENDANT LE TRAVAIL : Le médecin du travail devra faire comprendre aux sujets exposés les dangers de l'intoxication et devra les persuader de tout mettre en œuvre pour se conformer aux dispositifs de sécurité.

Un examen médical complet accompagné de radiographie pulmonaire doit être fait deux fois par an. Si l'ouvrier reste au même travail, au bout de cinq ans, la radiographie pulmonaire doit être faite chaque trimestre.

Le médecin doit vérifier l'état de la peau des régions exposées et de la muqueuse nasale chaque mois.

A la moindre alerte, arrêt du travail ou changement d'emploi dans l'usine ; d'une façon générale, la durée du travail ne doit pas être longue et il ne faut pas laisser le même individu toujours au même poste.

Le travailleur doit éviter les poussières, les vapeurs, les projections de liquide.

Les mesures les plus efficaces ont été la réalisation des opérations dangereuses en vase clos, dans des locaux spéciaux, bien isolés du reste des ateliers et l'application d'une ventilation puissante. Cependant, le remplissage et le nettoyage des appareils demeurent deux difficultés à résoudre.

Le port de gants, de tabliers et surtout de masques doit être exigé. Mais les masques doivent être étudiés de telle façon qu'ils procurent une respiration aisée et régulière, sinon la gêne de ce masque incite l'ouvrier à ne pas le porter.

Le dosage de l'air ambiant en poussières doit être effectué. L'adoption de mesures techniques de prévention fait baisser de 80 % la concentration en chrome de l'atmosphère des ateliers.

Contre les vapeurs, il faut une bonne aspiration ; forte aspiration au-dessus du niveau du bain d'électrolyse, par exemple. Un autre procédé consiste à interposer entre le liquide du bain et l'air une couche de substance isolante. Il existe des préparations spécialisées à base de pétrole raffiné et d'éther acétique qui seraient une barrière efficace aux vapeurs d'acide chromique.

De nombreux procédés existent dans l'industrie et donnent d'excellents résultats.

Contre les projections de liquide, les risques peuvent être réduits. La manipulation peut être supprimée par des systèmes judicieux d'aspiration et de refoulement. Le trempage peut être fait mécaniquement dans une chaîne où le séchage se fait automatiquement.

Après, le travailleur devra se laver les parties du corps exposées avec des solutions dhydrogène sulfuré, des solutions de thiosulfate, d'hyposulfite de soude. L'association des Industriels de France préconise la solution neutralisante suivante :

Eau	50 gr.
Alcool à brûler	
Ac. chlorhydrique à 45° Bé	25 gr.

Ensuite, abondant lavage à leau.
Les bains de nez se font au thiosulfate de soude.

***

APRES CESSATION DE TOUT TRAVAIL : Le contrôle radiographique pulmonaire sera fait deux fois par an pendant cinq ans.

Le problème dela prophylaxie nous place devant un état de fait qui nest pas spécial au travail du chrome.

En effet, bien des usines, du fait d'une situation économique depuis longtemps précaire, n'ont pu faire les frais d'une modernisation de leur équipement. Ce stade artisanal, auquel ils sont restés, n'a pas permis la mise en œuvre de tous les procédés modernes de sécurité et d'hygiène du travail. Et on ne peut pas rendre responsables ceux qui dirigent ces usines car s'ils faisaient les frais indispensables à cette transformation, ils hypothéqueraient leur budget. Des risques

de chômage pèseraient sur le personnel. Mais, d'un autre côté, la vie du travailleur est menacée par une hygiène industrielle défectueuse, sans compter ce que coûte à la collectivité la réparation de tous ces dommages physiques.

A une heure où l'on parle beaucoup de reconversion, le médecin du travail doit intervenir auprès des pouvoirs publics pour indiquer dans quel sens et dans quel intérêt doit se faire le regroupement industriel. Le progrès est une marche en avant en quantité, mais aussi en qualité de vie.

LÉGISLATION

Le décret du 21 mars 1914 interdit aux enfants de moins de dix-huit ans et aux femmes le travail dans la fabrication du chromate de potassium.

Les décrets du 12 juillet 1936, 10 novembre 1942, 31 décembre 1946, 30 octobre 1951 rendent obligatoires les déclarations des maladies dues à l'acide chromique et aux chromates et bichromates alcalins.

De plus, certaines manifestations sont indemnisables par la Sécurité Sociale au titre des maladies professionnelles.

Tableau n° 10 des maladies professionnelles indemnisables :

Ulcérations causées par l'action de l'acide chromique ainsi que les chromates et bichromates alcalins.

Délai de prise en charge : trente jours.

MALADIES ENGENDRÉES PAR ACIDE CHROMIQUE, BICHROMATES ET CHROMATES ALCALINS	TRAVAUX
Ulcérations nasales. Ulcérations cutanées. Dermatites eczématiformes, croniques et récidivantes.	Fabrication, emploi et manipulation de l'acide chromique, chromates et bichromates alcalins. Fabrication des pigments (jaune de chrome, etc.) au moyen de ces produits. Emploi des chromates et bichro comme mordants en teinturerie. Tannage du cuir. Préparation par procédé photomécanique de clichés pour impression. Chromage électrolytique des métaux.

CONCLUSIONS

Au terme de notre étude, nous voyons que lorsque nous parlons de la nocivité du chrome, il s'agit de l'acide chromique, des chromates et bichromates. En effet, la clinique et l'expérimentation prouvent que le chrome métal et les autres sels ne sont pas dangereux ou le sont dans des conditions très particulières.

⁂

L'expérimentation corrobore, d'autre part, les constatations cliniques, notamment l'action *caustique*, *toxique* et *allergissante* des sels de chrome.

L'application de pommade au chrome provoque des ulcères cutanés et autres phénomènes réactionnels (dépilation, réactions eczématiformes) semblables à ceux rencontrés chez l'homme. Les lésions digestives se retrouvent, mais les ulcères constatés en clinique humaine n'ont pas été obtenus expérimentalement, même par l'ingestion prolongée de chromate. Nous pensons donc qu'il faut admettre l'intervention de facteurs supplémentaires dans la génèse des ulcères gastroduodénaux observés chez les ouvriers du chrome.

Par contre, l'expérimentation nous a révélé un nouveau fait : les lésions ostéo-articulaires dans la pathologie du chrome.

⁂

Dans les foyers d'injection, le chromate de potasse détermine des réactions cellulaires cytoplasmiques qui présentent une parenté avec celles que déterminent des injections d'hydrocarbures cancérigènes. La relative fréquence des cancers pulmonaires et des cancers des sinus maxillaires s'explique sans doute par la rétention plus aisée des composés du chrome dans les bronches et les sinus. Il faut ajouter que chez les ouvriers atteints de cancer pulmonaire, on trouve fréquemment des antécédents bronchitiques et que les sinusites son souvent observées. Ces inflammations facilitent la rétention des sels de chrome. Nous pensons que l'abus du tabac et ses conséquences bronchitiques doivent constituer de la même façon des causes favorisantes de cancer pulmonaire. Les déficiences respiratoires constituent également une cause prédisposante. Toutes ces considérations montrent l'intérêt pour la *Carcinologie* professionnelle de la *Pathologie* du chrome.

⁂

Le syndrome diabétique constaté en cours d'expérience caractérisé par une hyperglycémie permanente, une hyperglycosurie, une hypocholesterolémie et des lésions du pancréa endocrine (cellules alpha), des glandes surrénales et de la thyroïde évoque un diabète expérimental par un hyperfonctionnement du *système hyperglycémiant* (cellules alpha, surrénales, thyroïde). Nous comptons reprendre cette étude dans les mois à venir.

⁂

Enfin, nous voudrions insister sur l'importance de la prophylaxie qui permet d'éviter la majorité des accidents.

⁂

LU ET APPROUVÉ.
Le Président de Thèse :
Prof. FIOLLE.

VU ET APPROUVÉ.
Le Doyen :
G. MORIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER N°
Aix, Juin 1955
Le Recteur : BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAMOVICH et BUCH. — Effect of chromium and potassium bichromate on workers, 1939. *Vrach delo*, 21, 169.
2. ADERHOLD K. — Determination of chromium fluoride excretion in urine after intravenous atrabine administrations. *Zentralblatt für Chirurige* (Leipzig), 1953.
3. AKATSUKA and FAIRHALL. — The toxicology of chromium. *J. Ind. Hyg.*, 1934, 16.
4. ALEKSEEVA M. V. and BELOZERSKAIA. — Spectral determination of chromium in rabbit organs. *Gigiena I Sanitaria* (Moskva), May 1953.
5. ALWENS W. — C. R. Congrès Intern. Méd. Acc. prof. Francfort, 1938.
6. ALWENS W. — Lungenkrebs durch Arbeit in chromat herstellenden Betrieben. *Georg Thième Leipzig*, 1939.
7. ALWENS W. and JONAS. — Des chromat lungenkrebs. *Acta unio inter. contra cancrum*, 1938, 3, 103-108.
8. ANON. — Chrome plating and anodic oxidation. *J. Ind. Hyg.*, 1930, 12, 314-15.
9. ANON. — Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Nat. Tub. Ass.* (New-Yor), 1940.
10. AZULAY, SILVA and VIVAS. — Occupational eczéma in cement workers, ethiopathogenic role of chromium in cement, 2 cases. *An. Brasil. dermat. e sif.*, June 1952.
11. BAADER. — Neuere Ergebnisse auf dem gebiete der Krebskrankheiten. *Hirzel Ed.*, Leipzig, 1937, 104.
12. BAETJER A. M. — Chronic exposures to air pollutants and acute infection respiratory diseases. *Arch. Ind. Hyg.*, 1950, 2, 400-406.
13. BAETJER A. M. — Pulmonary carcinoma in chromate workers, review of literature and report of cases. *Arch. Ind. Hyg.*, 1950, 2, 487-504.
14. BAETJER A. M. — Pulmonary carcinoma in chromate workers, incidence on basis of hospital records. *Arch. Ind. Hyg.*, 1950, 2, 505-516.
15. BARBERA. — The pathology of chromic acid and its derivatives. *Rass. di Med. Appl. al Sav. Ind.*, 1935.
16. BAUER, HIRSCH, CARBONARO. — Potassium dichromate poisoning and repeated poisoning with uranyl nitrate ; effect on serum lipids of rabbits. *A. M. A. Arch. Path.*, Aug. 1953, 56, 2.
17. BECK O. — Histologische Untersuchungen über die Wirkingen der chromsäure auf die Nasenschleimhaut. *Ztschr. Ohrenh.*, 1926, 15.
18. BECOURT et CHEVALIER. — Accidents qui atteignent les chromeurs. *Ann. Hyg. publ.*, 1863, 20.
19. BECOURT et CHEVALIER. — Mémoire sur les accidents qui atteignent les ouvriers qui travaillent le bichromate de potasse. *Ann. Méd. Lég.*, juillet 1863.
20. BERGMANN. — A case of industrial asthma with allergy from a simple chemical substance. *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 1935, 63.
21. BERNARD E. et LICHWITZ. — Intoxication grave par le bichromate de potasse. Nephrite aiguë, guérison. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1929, 6, 281-89.

22. BERNIER. — The role of inflammation in periodontal disease. *Oral Surg., Oral Méd., Oral Path.*, 1949, 2.
23. BEUGELMANS M. — Contribution à l'étude des effets pathogènes des dérivés du chrome sur la muqueuse nasale. *Thèse,* Paris, 1948.
24. BIDSTRUP P. L. — Carcinoma of lung in chromate workers. *Brit. J. Indust. Méd.*, oct. 1951, 8, 302-305.
25. BIDSTRUP *P.L.* — Carcinoma of lung in chromate workers. *Méd. deporte,* B. Air., july 1952, 17, 114.
26. BLAIR. — Chrome ulcers. *J.A.M.A.*, 1928, 90.
27. BLOOMFIELD et BLUM. — Health hazards in chromium plating. *Public health Service,* 1928.
28. BLOOMFIELD, DALLA et VALLE. — The determination and control of industrial dust. *Publ. Health. Bull.*, n° 217. Gov. Printing Office Washington, 1935.
29. BONISCONTRO A. — Ricerche metallografiche sulle soldature delle leghe a base di cobalto e chromo. *Minerva Stomatologica,* Torino, mar-apr., 1954.
30. BONNEVIE P. — Quickline cement eczema and its combination with allergy to chromate. *Acta dermat. venereol.*, suppl. 29, 1952.
31. BORDEN Th. de. — Recherches sur le traitement de la colique à l'Hôpital de la Charité. *Œuvres de Boden* (Paris), 1818, 2.
32. BORY R. et LECOCQ J. — Eczema par cuir chromé. *Arch. Mal. prof. Fr.*, 1953, 14/2, 144-146.
33. BOURNE, YEE. — Occupational cancer in chromate plant envirommental appraisal. *Indust. Méd.*, déc. 1950, 19.
34. BOURNE, RUSCHIN. — Atmospheric pollution in vicinity of chromate plant. *Indust. Med.*, déc. 1952, 19.
35. BOURNE, FRAZIER, YEE. — Reduction of dust and mist in chromate plant. *Ind. Med.*, nov. 1951, 20.
36. BRARD D. — Toxicologie du chrome. *Hermann Ed.*
37. BRIEGER. — The symptoms of acute chromate poisoning. *Zuschr. f. exper. Path. u. Therap.*, 1920, 21.
38. BRINTON, FRAZIER, KOREN. — Morbidity and mortality experience among chromate workers. *Publ. Health. Rep.*, sept. 1952, 835-47.
39. BROCH C. — Asthme bronchique et sesquioxyde de chrome. *Nordisk Medicus,* 1949.
40. BROUARDEL. — Les empoisonnements criminels et accidentels, 1902.
41. BUCKELL and HARVEY. — Environmental study of chromate industry. *Brit. J. Ind. Med.*, oct. 1951, 8, 298-301.
42. BUCKELL and HARVEY. — An environmental study of chromate industry. *Med. Deporte,* B. Air., Aug. 1952, 17, 115.
43. BUESS H. — Beobachtungen und Studien über eine wenig bekannte From von gewerblich bedingter chromatschädigung. *Helvet. Med. Acta.*, 17 may 1950.
44. BUESS H. — Chromic enteropathy. *Arch. Mal. Prof.*, 1951, 12, 649-651.
45. BUESS H. — L'enteropathie chromique. *Soc. Med. Hyg. Trav. de Strasbourg,* 1951, 1 et 4.
46. CARD W. — A case of asthma sensitivity to chromate. *Lancet,* 1935.
47. CARRIE and NEUHAUS. — Therapy of allergic chromium eczema special reference to masons and galvanisators eczema. *Hautarst.* (Berlin), sept. 1952, 3, 9.
48. CARTER. — The effect of chromium poisoning on the nose and throat. *Méd. J. and Rec.*, 1929, 130.
49. CAZENEUVE P. — Sur la diphenylcarbazide comme réactif très sensible de quelques composés métalliques. *C.R. Ac. Sc.*, 1900, 131, 246.
50. CHAPLIN and CHAPMAN. — Electrical properties of chromium oxide alumina catalysis. *Nature* (London), July 1953.
51. CHEESEMAN. — An atypical case of Cincents' disease. *Guy's hospital Gazette* (London), 24 June 1953.
52. CHENE, GORSE. — Parallèle qualitatif et statistique sur la clinique des ulcères gastriques et duodénaux. *Press. Méd.*, 12 mai 1951.

53. COLE H. N. — Use of dimercaprol (B.A.L.) ointment in chronic chrome dermatitis. *A.M.A. Arch. Derm. and Syph.*, J. 1953, 30-36.
54. CONN, LILLIAN. — Absorption of chromium by the rat when milk containing chromium was fed. *Am. J. Hyg.*, 1932, 15.
55. COOPER J.A. and BULKLEY. — Intraprospatic injection of radioactive colloïds. *J. Urologie* (Baltimore), April 1954.
56. CORD, HIGGINBOTHAM. — Experimental chromium dermatitis. *J.A.M.A.*, 1930, 94.
57. CORMICK and MILLES. — Tissue distribution of injectid radioactive colloïdal chromic phosphate. *A.M.A. Arch. of Pathology* (Chicago), sept. 1954..
58. CREMIER H.D., LINGEN H. — Use of chromium trioxide as an indigstible test/subst. *Hoppe Leyler Zschr.*, 1953, 295.
59. CUMIN W. — Remarks on the medicinal properties of mader and on the effects of bichromate of potass on the human body. *Edingbourg Med. and Surg.*, 1827, 28, 295-302.
60. DAILLIEZ A. — Les broncho-pneumopathies du chrome. *Thèse*, Paris, 1950.
61. DALTON H.G. — Industrial dermatoses. *Ind. Med. U.S.A.*, 1953, 22/4.
62. DANKMAN H.S. — Industrial exposure to chromates in New-York States. *A.M.A. Arch. Indust. Hyg.*, March, 1952, 5.
63. DARABOS, FULOP. — Borgyogyaszati as venereolagai szemle (Budapest), sept. 1953, 7, 5.
64. DE BONNEFOUX. — Du bichromate de potassium comme antisyphilitique. *Thèse*, Paris, 1866.
65. DELPECH. — De la fabrication des chromates et son influence sur la santé des travailleurs. *Bull. Ac. Méd.*, 1863.
66. DELPECH et HILLAIRET. — Mémoires sur les accidents auxquels sont soumis les ouvriers employés à la fabrication des chromates. *Ann. Hyg. publ.*, 1869, 3.
67. DELPECH et HILLAIRET. — Mémoires sur les accidents dus au chrome. *Ann. Hyg. publ.*, 1876, 45.
68. DENTON, KEENAN, BIRMINGHAM. — The chromium content of cement and its significance in cement dermatitis. *J. Invest. Derm.*, sept. 1954.
69. DEROBERT et HADENGUE. — Le B.A.L. *Arch. Mal. Prof.*, 1949.
70. DESOILLE H. — Les poussières de bichromate de potasse peuvent-elles provoquer un ulcère d'estomac professionnel ? *Soc. Méd. Hyg. Trav.*, 16 oct. 1950. *Arch. Mal. Prof.*, 1950, 11/6.
71. DIZON, ANSEIMO, LUCIANO SOLIDARIOS. — Health hazards in chromium plating ; a survey of some establishments in and around Manila. *J. Philippine M. ass.*, nov. 1952.
72. DIXON. — Perforations of the nasal septum in chromium workers. *J.A.M.A.*, 1929.
73. DOURIS. — Toxicologie moderne.
74. DUBLIN, VANE. — Occupational Hazards. *Gov. Pb. off Washington*, 1942.
75. DUCATEL J. — On poisoning with preparations of chrome. *Balto. Med. and Surg. J. and Rev.*, 1833.
76. DUVOIR M. — Cours de Pathologie du travail. *Trav. Fac. Méd. Paris*, 1.
78. EDMUDSON W. — Unusual sequels to chrome ulceration of skin. *A.M.A. Arch. Dermat. et Syph.*, sept. 1951.
77. EDMUDSON W. — Chrome ulcers of skin and nasal septum ; relation to patch testing. *J. Invest. Dermat.*, July 1951.
79. EGE, SILVERMAN. — Stable colorimetric reagent for chromium. *Anal. Chem.*, 1947, 19.
80. EICHLER O. — Chrom. Hbd. Exp. Pharmakologie, 1934, 3. (*Teil Ed. Berlin*).
81. ELFTMAN H. — Controlled chromation. *J. Histochem. Cytochem.*, nov. 1953, 1, 6.
82. ENGEBRIGTSEN J. — Some investigations on hypersensitiveness to bichromate in cement workers. *Acta Dermat.-venereol* (Stockholm), 1952, 32, 462.

83. ENGELBRECHT H. — Bricklayers eczema and the chromate content of cement. *Hautarzt*, déc. 1952.
84. FABRE R. — Leçons de toxicologie. — *Tox. Minéraux*, 3e partie. Herman 2 d.
85. FABRE R. — La technique en toxicologie. *Arch. Belg. Méd. Soc.*, 1953.
86. FARRIS, SICCA. — Sull'azione preventiva e terapeutica del B.A.L. nelle lesioni cutanee sperimentali da derivati del cromo. *Rass. med. Indust.*, June 1951.
87. FEIL A. — Poussière de ciment et tuberculose pulmonaire. *Médecin Usine Fr.*, 1951.
88. FISCHER R. — Die industrielle Herstellungen and Verwendung der chromverbindungen die dabei entstehenden gesundheit-sgefahren für die Arbeites. *Ztschs. f. Gewerbe Hyg.*, 1911.
89. FISCHER H. — Vergiftungen durch Metalle. *Hdb. Soz. Hyg.*, 1926, 2 (Berlin).
90. FRANK H., GRAY S. — The determination of plasma volume in man with radioactive chromic chloride. *J. Clinical. Invest.*, oct. 1953.
92. GABRIELLI *E.R.* — Distribution of radioactive chromium phosphate in tissues of rodents following intravenous injections. *Acta path. et microbiol. Scandinav.*, 1952.
91. GABRIELI *E.R.* — Effect of antihistamine on R.E.S. investigation. *Nature* (London), sept. 1951.
93. GABRIELLI *E.R.* — The effect of whole body X, irration the R.E.S. as demonstrated by the use of radicactive chromium phosphate. *Yale J. Biol.*, nov. 1953.
94. GALLIZIA, PIA. — Patologia dell'apparato urinario nel cromismo. *Urologia*, 17 April 1950.
95. GARCIA-SOLA. — Ulceras perforantes del tabique nasal de causa irritativa. *Act. med. Peruana.*, 1949, 35, 694.
96. GARLAND J.O. — Chromium plating allied industries. *Nursing Times*, 1942, 38, 310.
97. GENOT. — Le médecin parle du chrome. *Scalpel. Brux.*, 6 June 1953.
98. GILBERT, HARVES et BECKMAN. — Spectographmeter. *Anal. Chem.*, 1950, 22.
99. GLICKMAN, JOHANNESSEN. — Effect of 6 per cent solution of chromic acid on Gingiva of albino rat : correlated gross, biomicroscopic and histologic study. *J. Am. Dent. A*, Déc. 1950, 41.
100. GMELIN, C. G. — Versuche über die Wirkung des Baryts, strontians chroms auf den tierischen organismus. *Tübingen*, 1824.
101. GOLDIE, WEST. — Radioisotopes on metastatic tumor cells in organe of the mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.-Y.), Déc. 1953.
102. GOLDMAN, KAROTKISS. — Acute potassium bichromate poisoning. *Am. J. Med. Sc.*, 1935, 189-400.
103. GRAHAM. — A case of chromic acid poisoning. *Can. Med. Ass. J.*, 1932, 27.
104. GRAHAM-ROGERS. — Trouble de la santé par le chromage. *Bull. Ind. Hyg.*, 1929.
105. GRAY, STERLING. — Determination of circulating red cell volume by radioactive chromium. *Science*, 1950, Aug. 11.
106. GREEN R. W. — The role of the amino and hydroxyl groups of collagen in chrome tanning. *Biochem. J.* (London), April 1953, 54.
107. GREENBURG L. — Diagnosis and treatment of occupational metal poisoning. *J.A.M.A.*, Mars 1949, 139, 13.
108. GREGORIUS F. — Lung Cancer in chromate industry. *A.M.A. Arch. Indust. Hyg.*, Mars 1952, 5, 196.
109. GROSS. — Le cancer du poumon dans l'industrie du chrome. *C.R. Congr. Intern. Méd. Acc. et Profess. Francfort*, sept. 1938.
110. GROSS, HELLER. — Chromates in animal nutrition. *J. Indust. Hyg. and Toxicol.*, 1946.
111. GRUSHKO. — De la toxicité du chrome hexavalent lors de sa pénétration dans l'organisme par le tractus gastro-intestinal. *Farmakol, Joksikol* (U.R.S.S.), 1953.

112. GUNTSH. — Traitement de la syphilis par le chrome.
113. HAMA, FREDRICK. — Absolute controle of chromic acid mist ; investigation of a new surface, active agent. *Am. Indust. Hyg. Ass. Quaterly* (Chigago), sept. 1954.
114. HEACOCK L.D. — Prevention of oral diseases of occupational origin. *Ind. Med.*, 1946, 15.
115. HEALTH OF CHROMATE WORKERS, A COMPLETE STUDY. — Occupational Health Washington, Mars 1953.
116. HEALTH HASARDS IN THE CHROMATE INDUSTRY. — *Britisch Med. J.*, Janv. 1954.
117. HERMANNI. — Die Krankungen der in chromatfabriken beschäftigen Arbeites. *München med. Wschr.*, 1901.
118. HERRMANN H., SPECK B. — Intereaction of chromate with nucleic acids in tissues. *Science* (Washington), 12 Fév. 1954, 221.
119. HILDING A. — Four physiologic defenses of the upper part of the respiratory tract. *Ann. Ind. Med.*, 1932.
120. HOPE, HANNA, STALLYBRASS. — Industrial Hygiène and Medicine. *Tindall and Cox Ed.* (London), 1923.
121. HUEPER W.C. — Occupational Tumors and Allied Diseases. *Charles C. Thomas Ed.* (Springfield), 1942.
122. HUNTER, ROBERTS. — Experimental study of the effects of potassium bichromates on the monkeys'kidney. *Am. J. Path.*, 1933.
123. IMPRESCIA S. — Bronchogenic carcinoma and chromates. *Dis. Chest.*, Sept. 1952.
124. IRWIN, CRAMPTON. — Use of chromic oxide as index material in digestion trials with human subjects. *J. Nutrition*, Janv. 1951.
125. JAEGER H. , PELLONI E. — Tests epicutanés aux bichromates, positifs dans l'eczéma au ciment. *Dermatologica*, 1950, 100, 207-16.
126. JAILLARD. — De la toxicologie du bichromate de potassium. *Thèse de Docteur Pharmacie*, Paris, 1853.
127. JONSSON E. — Un cas d'intoxication aiguë par le bichromate de potasse. *Hygieax* (Stockholm), 1927, 39.
128. JOULES H. — Asthma from sensitization to chromium. *Lancet*, 1932.
129. Juan DE ANASTIA. — Etudes sur le pouvoir antisyphilitique du bichromate de potasse. *Thèse Médecine* (Paris), 1856.
130. KANE, JACOBSON, MOORE. — Diurnal variation in excretion of chromium oxide. *J. Nutrition*, June 1952.
131. KENDALL R. — Dermatitis from industrial oils and chromates. *Minnesota Medicine* (Saint-Paul), Janv. 1953.
132. KIBRICK A.C. — Colorimetric method for the determination of fatty acids in blood by oxidation with dichromate. *Arch. Biochem* (N.-Y.), May 1953.
133. KOELOCH. — Lungenkrebs und Beruf. *Acta unio internat. contra cancrum*, 1938, 3.
134. KOHN-ABREST E. — Précis de toxicologie. *Doin*, Ed.
135. KRAINTZ, TALMAGE. — Distribution of radioactivity following intravenous administration of trivalent chromium 51 in the rat and rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.-Y.), Oct. 1952.
136. LEFÈVRE, MAZINGARBE. — Pigeonneau consécutif à un traumatisme sur un objet chromé. *Bull. Soc. Franc. Dermat.*, 1948, 3.
137. LEGGE T.M. — The lesions resulting rom the manufacture and uses of potassium and sodium bichromate. *Olivers's Dangerous Trade* (London), 1902.
138. LEHMANN K. — Die Bedeutung der chromate fur die Gesundheit der Arbeiter. *Springer*, Ed. (Berlin), 1914.
139. LEHMANN K. — Y a-t-il à redouter particulièrement le cancer du poumon chez les chromeurs ? *Chim. et Ind.*, 1933.
140. LESNE V. — Chromium-cobalt alloys in fused skeletal protheses. *Minerva Stomatologica* (Torino), Sept.-Oct. 1953.
141. LETTERER E. — Untersuchung einer chrom. Silikose Lunge. *Arch. f. Gewerbepath.*, 1939.

142. LETTERER E. — Chromatlungenkrebs und Chromatstaublunge. *Arch. f. Gewerbepath.*, 1944.
143. LIEBERMAN H. — Chrome ulcerations of the nose and throat. *H. Eng. J. Med.*, 1941, 225.
144. LLOYD. — The deseases of occupation. Vol. 3, 1895.
145. LLOYD, Mc MAY. — The use of chromic oxide in digestibility and balance studies with dogs. *J. of. Nutrition* (Philadelphia), Aug. 1954 ; 613-22.
146. LUKANIN. — Zür Pathologie der Chromat pneumokoniose. *Arch. f. Hyg.*, 1930, 104.
147. LUMIO J.S. — Lesions of upper respiratory tract in chromium platers. *Nordisk Hygienisk Tidskrift* (Stockohlm), 1953.
148. MACHLE GREGORIUS. — Cancer in the U.S. Chromate producing industry. *Pub. Health. Rep.*, 1948, 63.
149. MACKENZIE. — Some observations on the toxic affects of chrome on the nose throat and ear. *J.A.M.A.*; 1884.
150. MAJOR R.H. — Studies on a case of chromic acid nephritis. *Bull. J.H. Hosp.*, 1922.
151. MANCIOLI G. — Ulcerazioni del laringe e delle corde vocali nella fabbircazione di chromo derivati. *Rass. Med. Ind.*, July-Aug. 1950, 19.
152. MANCUSO T.F. — Cancer professionnel et autres risques dans une usine de chromate. *Ind. Med. Surg.* (U.S.A.), 1951, 20/9.
153. MANCUSO-HUEPER. — Occupational cancer in chromate planters. *Ind. Med. Surg.*, Aug. 1951, 20.
154. MATUCI M. — Pharmacological and toxicological action of compounds of chromium. *Arch. inf. Pharmocodyn.*, 1933, 46.
155. MAURO V. — Lacachessia del cromo esperimentale. *Abstr. J. Ind. Hyg. and Toxicol.*, 1936, 18.
156. MELISSINOS J.C. — Encyclopédie - Intoxications, Chrome p. 16.014.
157. MENEGHINI C.L. — Ulceri cutanee in une fabricca di cromoderivati osservazioni cliniche, istologische, pathogenische e profilattiche. *Rass. Med. Indust.*, July-Aug. 1950.
158. MERKLEN. — Les diabètes expérimentaux. Vigot frères.
159. MEYERS J.B. — A cute pulmonary complications following inhalation of chromic acid mist. *Arch. Indust. Hyg.*, déc. 1950, 2.
160. MILLIER J.B. — Effect of chromates on nose, throat and ear. *A.M.A. Arch. Otolar.* Aug. 1953, 58/2.
161. MITCHELL D. — Bichromate works and the effects on the workers. *J. State Med.*, 1916, 24.
162. MONOD Laurence. — L'ulcère de l'estomac chez les chromeurs. *Thèse Méd. Paris*, 1952 (février).
163. MOSINGER, FIORENTINI. — Sur les réactions réticulo-endothéliales et hémo-lymphopoiétiques dues à l'intoxication expérimentale par le chromate neutre de potassium. *C. Rend. Soc. Biol.*, déc. 1953, 147.
164. MOSINGER, FIORENTINI. — Sur la pathologie due aux chromates. *Arch. Mal. Prof.*, 1954, 15/3.
165. MOSINGER, FIORENTINI. — Sur la pathologie due aux chromates, premières recherches expérimentales. *Arch. Mal. Prof.*, 1954, 13/3.
166. MOSINGER, FIORENTINI et QUICKE. — Sur l'intoxication par le chromate de potassium. *XXVII^e Congrès de Méd. Trav. Strasbourg.*
167. MOSINGER, FIORENTINI et OCCELLI. — Lésions viscérales dans les intoxications expérimentales par le chromate neutre de potassium. *Soc. Biol.*, mai 1954.
168. MOSINGER, FIORENTINI et QUICKE. — Deux aspects de l'intoxication expérimentale par les chromates : les troubles du métabolisme des glucides et les atteintes ostéo-articulaires. *Extr. Ann. Méd. Lég.*, 1955, 35.
169. MOUTIER F. — Œsophagites professionnelles par inhalation de vapeurs de chrome. *Press. Méd.*, sept. 1951.
170. MOUTIER F. — Œsophagites professionnelles. *Arch. mal. app. digest.*, nov. 1951.

171. N... — Le cancer du poumon chez les travailleurs du chrome. *J.A.M.A.*, 1948, 138.
172. Naidu et Rao. — Occupational disease in relation to the manufacture of dichromates ; their prevention and treatment. *Ind. Med. Gaz*, 1948.
173. Necheles, Weinstein, Leroy. — Radioactive sodium chromate for the Study of Survival of red blood cells. *J. Laborat. Clin. Med.*, sept. 1953.
174. Neilands. — An assay method of ferrichrome. *J. Biol. Chem.* (Baltimore), Déc. 1953.
175. Neukomm S., Lerch. — Radioactive chromium phosphate use in therapy of mammary carcinoma. *Acta radiol.*, sept. 1952.
176. Newman. — A case of adenocarcinoma in the person of a workes in chrome pigments. *Glasgow Med. J.*, 1890, 33.
177. Occupational and Health Internat'l Labor Office. Geneva, 1930.
178. Olaison. — Nagra rhinogena Kromsyreangeskadov. *Svenska Läkardidningen*, 1939, 36.
179. Oliveira Esde. — Considérations on certain cases of chromium compounds poisoning in Sao-Paulo. *Méd. deport.* (B.-Air.), Fév. 1953, 17, 121.
180. Oliver. — The histogenesis of chronic uranium nephritis. *J. Exp. Med.*, 1915, 21.
181. Ophuls W. — Experimental nephritis in guinea pigs and rabbits by subcutaneous injections of chromates. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1911, 9.
182. Ophuls W. — Some interesting points in regard to experimental chronic nephritis. *J. Med. Res.*, 1908, 18.
183. Overton. — Dispositions officielles relatives au chromage par electrolyse. *Chimie et Indust.*, 1930, 24, 1361.
184. Owen, Bollman, Grindlay. — Radiochromium-labeled erythrocytes for the detections of gastro-intestinal hemorrhage. *J. Lab. and Clin. Med.* Saint-Louis), Aug. 1954.
185. Partington. — Acute poisoning with potassium bichromate. 1950, 2.
186. Pascale L. — Intoxication with special reference to hepatic injury. *J.A.M.A.*, Aug. 9, 1952.
187. Peroni. — Le alterazioni nasali da cromatura elettrolitica. *Oto-rino-laryng. ital.*, 1930, 1, 29.
188. Peryassu D., Negreitos, de Carvalho. — Chromonecrosis and similar dermatoses ; synonym chromium button. *Brasil. Med.*, June 1952, 66.
189. Pfeil E. — Lungentumoren in chromatbetrieben. *Deut. Med. Wschr..*, 1935, 61.
190. Pirilla V., Kilpio O. — Dermatoses du bichromate. *Acto Derm. vener.*, 1949, 29, 550.
191. Pirilia V. — On the role of chrome and other trace elements in cement eczéma (Helsinki). *Acta derm vener. Scand.*, 1954, 34/1-2.
192. Polano, Harst, Van Der. — Cement eczema (Amsterdam). *Ned. Tschr. Geneesk.*, 12 july 1952.
193. Pradier H. — Contribution à l'étude de la toxicité des sels de chrome. *Thèse Paris*, 1927.
194. Priestly J. — Observations on the physiological action of chromium. *J. Anat. and Phys.*, 1877, 11 (London).
195. Rasson B., Wolf C. — Recherches sur la protection contre la chrome. *Chem. Zeit.*, 1931.
196. Rabbeno A. — Toxicité comparée du chromate et du bichromate de sodium. *Bull. Soc. Ital. Biol. Exp.*, 1933, 8.
197. Ranelletti. — L'ulcerazione e perforazione del setto nasale da cromo e cromati. *Policlinico* (sez. prat.), 1919, 26.
198. Raymond V., Cassan P. — Note sur les accidents cutanés dus au ciment. *Arch. Mal. Prof.*, 1950, 14/5.
199. Read R.C. — A simplified procedure for the measurement of red cell volume with Cr. 51. *Surgical Forum*, Oct. 1953, 4.
200. Redell. — Om rhinogena Kromsyreangeskadov. Srenska Läkartidningen, 1939.

201. REILLY W. A., FRENCH, LAW. — Whole blood volume determined by radiochromium. *J. Am. Heart. Ass.* (N.-Y.), avril 1954.
202. RESH C.A. — Effects of chromates on teeth ; comparative report. *Cleveland Clin. Quart.*, 17 janv. 1950.
203. REZNIKOFF. — Poisoning from lead and other heavy metal. *Oxford University Press.* (N.-Y.), 1939.
204. ROUSSEAU H. — Contribution à l'étude de l'acide chromique, ces chromates et de quelques composés du chrome. *Thèse Paris*, 1878.
205. RUSCHE, JOFFE. — Treatment of prostatic carcinoma with radioactive colloïdal chromic phosphate. *Tr. West. Sect. Am. Urol. Ass.*, 1953, 20.
206. SANDELL E. B. — Colorimetric determination of trales of metals. *Interscience publishers* (N.-Y.), 1950.
207. SALZMAN. — Microdetermination of chromium with diphenyl-carbazide by permanganate oxidation. *Anal. Chem.*, 1952, 24.
208. SAPPINGTON. — Essentials of Industrial Health. *Philadelphia*, 1943.
209. SCAMMAN. — Follow. up sutdy of lung cancer suspects in a mass chest X-ray survey. *N. Eng. J. Med.*, 1951, 244.
210. SMITH Adelaïde. — Chrome poisoning with manifestations of sensitization. *J.A.M.A.*, 1931, 95.
211. SPANNAGEL H. — Eine Untersuchungsmethode zur Bestimmung von Chrom in Blutand Urine. *Zentrabl. Argeitmed.* Janv. 1951, 1.
212. SPANNAGEL H. — Affections pulmonaires et atteintes viscérales par les dérivés du chrome. *J. Bath. Ed.* (Leipzig), 1953.
213. SCHURCH, LLYOD, CRAMPTON. — The use of chromic oxide as an index for determining the digestility of a diet. *J. Nutrition*, 1950, 41.
214. SCHURCH A., BARBORIAK J. — Recent experiences with colorimetric determination with chromic oxide. *Mitt. Lebensmitteluntersuch.* (Berne), 1954, 45/1.
215. SCHWARTZ, SIEKE. — Intoxications aiguës produites par les vapeurs d'acide chromique. *Chimie et Ind.*, 1930.
216. SCOTT W. — Standard Methods of Chemical Analyses. Vol. 1 (N.-Y.), 1939.
217. SHIMKIN and LEITER. — Induced pulmonary tumors in mice. The role of chronic irritation in the production of pulmonary tumors in strain. *Chir. Med. Wschr.*, 1942, 72.
218. SIDI E., ALBAHARY C., LONGUEVILLE R. — Allergy and occupational deseases. *Ind. Med.* (U.S.A.), 1953, 29/3.
219. SIDI et LONGUEVILLE. — Dermites au ciment. *Arch. Mal. Prof. Fr.*, 1953, 14/1.
220. SIMMONDS, HEPLER, OPAL. — Experimental nephropathies. *Arch. Path.*, 1945, 40.
221. SILONIN. — Médecine du travail. Maloine, Ed.
222. SKÖG E., THYRESSON. — Chromate dermatitis and the occupational disease law. *Svenska Läkartidningen* (Stockholm), Sept. 1952.
223. SNELL. — Colorimetric Methods of Analyses. Vol. 2, 3 rd Edit. (N.-Y.), 1949.
224. SPIER, NATZEL. — Industrial dermatological and analytical contribution to chromate allergy and cement eczema. *Hautarzt* (Berlin), Feb. 1953.
225. SPIER H.W., NATZEL. — Pathogenis of cement eczema ; role of chromate allergy. *Arch. Dermat. Syph.*, 1952, 193.
226. STELIOEMPRESCIA. — Cancer bronchogénique chez les ouvriers du chrome. *Ann. Oto-Laryng. Fr.*, 1951, 68.
227. SUDRIES, PILON. — Chrome et chromage électrolytique. *Médecin d'usine* (Paris), nov. 1952.
228. SUZUKI. — Zur morphologie der Nierensekretion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. *Fischer* (Jena), 1912.
229. TARA J., DELPLACE, CAVIGNEAUX. — Lésions gastriques chez les chromeurs. *Arch. Mal. prof.*, 1951, 12.
230. TAYLOR. — Principles and pratic of Medicinal Jurisprudence.
231. TELEKY. — Jahresberichte überdie Tätigkeit, 1932.

232. THOMPSON W.G. — The occupational Deseases. *D. Appleton and Co* (N.-Y.), 1914.
233. TREADWELL, HALL. — *Analytical Chemistry* (N.-Y.), 1945, 2.
234. TRUFFERT L. — La teneur maximum admissible en chrome des matières alimentaires.
235. TRUFFERT. — Nouvelle microméthode pour la recherche systématique des métaux toxiques. *Ann. Méd. Lég.*, 1944, 9-12.
236. TRUMPER H.B. — The Health of the worker in chromium planting. *Brit. Med. J.*, 1931.
237. URONE, ANDERS. — Détermination of small amounts of chromium in human blood, tissues, and urine. *Anal. Chem.*, 1950, 22.
238. URONE, ANDERS, DRUSCHEL. — Polarographic microdetermination of chromium in dusts and mists. *Anal. Chem.*, 1950, 22.
239. URONE P.F. MANCUSO. — Spectrophotometric and chemical study of chromium in human blood. *Ind. Med.*, Oct. 1951, 20.
240. UYTDENHOEF. — Occupational diseases amang workers in the chromates. *J.A.M.A.*, 1937, 109.
241. VACHER Jean. — Encyclopédie - Intoxications - Chrome.
242. VISCONTI et SORRENTINO. — Tableau hématologique des différents stades de l'intoxication chromique expérimentale. *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1942.
243. VISCK, WHITNEY. — Metabolism of Cr 51 by animals. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.-Y.), Déc. 1953.
244. WALSH (E.N.). — Chromate hazards in industry. *J. Am. M. Ass.* (Chicago), Déc. 1953.
245. WEINSTEIN, LEROY. — Radioactive sodium chromate for the study of survival of red cells. *J. Lab. Clin. Med.*, Sept. 1953.
246. WILENSKY. — In gigiena Truda (Moscow), n°s 10 et 11, 1924.
247. WINSTON, WALSH. — Chromate dermatitis in railroad employées working with diesel locomotives. *J.A.M.A.*, Nov. 1951.
248. WILLIAMS. — The etiology of periodontal diseases. *Oral Surg. Med. Path.*, 1949, 6.
249. WURTZDORFF. — Die in chromatfabriken beobachteten Gesand-heitoshädigungen (Berlin), 1897.
250. YAMASHITA SUZUKI. — Clinical use of radioactive chromium phosphate. *Gann Tokyo*, Sept. 1953.
251. ZRAIFLER N. — Chromic acid poisoning resulting from inhalation of mist. *J. Indust. Hyg. and Toxicol.*, 1944, 26.
252. Chrome dermatitis. *Chicago daily news*, 1954, Jan., 22.
253. GAUL. *Metal sensitivité in eczema of the hands. Ann. Allergy*, 1953, Nov.
254. GUY. — Dermatological problems in the railroad industry resulting from conversion to diesel prower. *A.M.A. Arch. Dermat. ansi Syph.*, 1954, 54, 57.
255. Investigations on the incidence of occupational diseases in the manufacture of dichromate and in the mining and concentring of chromite. Report I. *Gov. India Ministry. Labour Office*, 1953.
256. KLAUDER, COMBES. Aspects of occupational dermatoses with particular reference to treatment and chromate dermatitis. *Indust. Med.* 1955, Jan.
257. KOVEN. — Health of workers in chromate producing industry. Pub. 193. *U.S. Public Health Service*, 1953.
258. KURTIN, ORENTREICH. — Chelation deactivation of nickel ion in allerfic eczematous sensivity. *J. Invest. Dermat.*, 1954, June.
259. LEWIS. — Industrial chemistry of colloïdal andamorphous materials. *New-York MacMillan*, 1942.
260. MENEGHINI. — Contributo allo studio delle dermatosi professionali da cemento e calce. *Giornale ital. di demart. e sif.*, 1952, 93, 383.
261. MORRIS. — Chromate dermatitis from chrome glue and other aspects of the chrome problems. *A.M.A. Arch. Ind. Health.* 1955, May.

262. NEGREIROS. — Investigacao alergo-dermatologica na industria grafica. *Anais. Bras. de derma. e sif.*, 1951, 26, 167.
263. PONTES DE CARVALHO. — Communicacao a soc. bras. de alergia, 1952.
264. SAMITZ. — Some dermatologic aspects of the chromate problem. *A.M.A. Arch. Ind. Health.* 1955, May.
266. SHUBERT, WHITE. — Studies on the mechanism of protection by aurintricarboxyloc acid. *J. Biol. Chem.*, 1952, May.
267. VAN SCOTT. — Mechanical separation of the epidermis from the corium. *J. Invest. Dermat.*, 1952, May.
268. GROGAN, OPPENHEIMER. — Experimental studies in metal cancerigenesis. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.